

JOSÉ EDUARDO CARREIRO

**USO DE LACTATO DE MILRINONA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS EM
CHOQUE SÉPTICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de
Ciência da Saúde, Universidade Federal do
Paraná, como requisito parcial à obtenção do
Título de Doutor em Saúde da Criança e do
Adolescente, com área de concentração em Terapia
Intensiva Pediátrica.**

**Orientador: Prof. Dr. José Hermênio Cavalcante
Lima Filho**

CURITIBA

2007

*Dedico esta tese a minha esposa Érica
e aos meus filhos Ana Paula e Guilherme.*

Razões da minha vida!

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, **Prof. Dr. José Hermênio Cavalcante Lima Filho**, que através de seu conhecimento, apoio e incentivos constantes tornaram possível a realização desta tese.

Ao **Prof. Dr. Izrail Cat**, Chefe da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, a quem devo quase tudo que sei, pelo apoio e estímulos irrestritos na realização desta tese.

Ao **Prof. Rubens Cat**, Chefe do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

À **Prof.^a Dr.^a Mônica Nunes Lima Cat**, Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Ao **Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho**, Vice-Chefe do Departamento de Pediatria e Vice-Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

À imprescindível colega da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, **Dr.^a Adriana Koliski**, pelo seu apoio incondicional em todos os momentos da realização desta tese.

Ao **Dr. Carlos César Cusmanich**, pela participação ativa, apoio e incentivo para a realização desta tese.

Às colegas, **Dr.^a Eloísa Marques e Dr.^a Leisiane Cleve Bittencourt**, ex-médicos Residentes da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, pela amizade e incentivo sempre presentes no nosso dia a dia.

A todos do **Departamento de Pediatria da UFPR, do Hospital de Clínicas da UFPR, do Setor de Ciências da Saúde da UFPR e da Universidade Federal do Paraná** que, diretamente ou indiretamente, tornaram possível a realização desta tese.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS / FIGURAS / QUADROS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	viii
RESUMO.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS.....	4
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 DEFINIÇÕES DA SEPSE	4
2.2 DISFUNÇÃO MIOCÁRDICA NA SEPSE	8
2.3 FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO MIOCÁRDICA.....	10
2.3.1 Teoria 1.....	10
2.3.2 Teoria 2.....	11
2.3.3 Teoria 3.....	13
2.4 TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO MIOCÁRDICA	13
2.4.1 Lactato de Milrinona	15
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	18
3.1 TIPO DE ESTUDO	18
3.2 LOCAL.....	18
3.3 AMOSTRA	18
3.3.1 Tipo de Estudos Incluídos.....	18
3.3.2 Tipo de Participantes	18
3.3.3 Tipo de Intervenções	18
3.4 DESFECHOS CLÍNICOS ESTUDADOS	19
3.4.1 Resultados Primários.....	19
3.4.2 Resultados Secundários	19
3.4.3 Efeitos Colaterais.....	19
3.5 LOCALIZAÇÃO DOS ESTUDOS.....	20

3.5.1	Fontes de Estudos.....	20
3.5.2	Estratégia de Busca para as Bases de Dados Eletrônicas.....	20
3.6	SELEÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	24
3.7	COLETA DE DADOS.....	25
3.7.1	Métodos.....	25
3.7.2	Outros Critérios.....	27
3.8	ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	28
4	RESULTADOS	29
4.1	DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS	29
4.2	QUALIDADE DO ESTUDO INCLUÍDO (VALIDADE INTERNA)	31
4.3	RESULTADOS DOS DESFECHOS ESTUDADOS	32
5	DISCUSSÃO	37
6	CONCLUSÕES	42
6.1	IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA.....	42
6.2	IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA.....	42
	REFERÊNCIAS.....	43
	ANEXOS	49

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DEFINIÇÕES DE SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SIRS), INFECÇÃO, SEPSE, SEPSE GRAVE, e CHOQUE SÉPTICO	5
TABELA 2 – FAIXAS ETÁRIAS PEDIÁTRICAS	6
TABELA 3 – SINAIS VITAIS E VARIÁVEIS LABORATORIAIS DE ACORDO COM A IDADE	6
TABELA 4 – CRITÉRIOS DE DISFUNÇÃO DE ÓRGÃOS	7
TABELA 5 – CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO INCLUÍDO	31
TABELA 6 – VALIDADE INTERNA DO ESTUDO INCLUÍDO	31

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – MANEJO DO SUPORTE HEMODINÂMICO EM CHOQUE SÉPTICO	15
FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DA ESTRATÉGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA	21
FIGURA 3 – FLUXOGRAMA DA REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA	29

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA AS BASES DE DADOS ELETRÔNICAS E REFERÊNCIAS	22
QUADRO 2 – ITENS DA ESCALA DE QUALIDADE DE JADAD	26
QUADRO 3 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS	30
QUADRO 4 – ÍNDICE CARDÍACO	34
QUADRO 5 – ÍNDICE DE RESISTÊNCIA VASCULAR SISTÊMICA	34
QUADRO 6 – MORTALIDADE	35
QUADRO 7 – OUTROS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS (a)	35
QUADRO 8 - OUTROS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS (b)	36
QUADRO 9 – EFEITOS COLATERAIS	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$^{\circ}\text{C}$	- Graus Celsius
A&HCI	- <i>Arts & Humanities Citation Index</i> - Base de dados eletrônica
Anti-TNF- α	- Anti-Fator de Necrose Tumoral Alfa
Books@OVID	- Base de busca eletrônica de dados
cAMP	- Monofosfato de Adenosina Cíclico
CancerLit	- <i>Cancer Literature</i> - Base de busca eletrônica de dados
CENTRAL	- <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> - Base de busca eletrônica de dados
CI	- <i>Cardiac Index</i> - Índice Cardíaco
CINAHL	- <i>Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature</i> - Base de busca eletrônica de dados
ClinicalTrials.gov	- Base de busca eletrônica de dados
Current controlled trials	- Base de busca eletrônica de dados
DBP	- <i>Diastolic Blood Pressure</i> - Pressão Arterial Diastólica
DO ₂	- Oferta de Oxigênio
Dynes*s*cm ⁻⁵ /m ²	- Unidade de medida da Resistência Vascular Periférica
EndNote X	- <i>Software</i> organizador de referências e gerador de bibliografias
EUA	- Estados Unidos da América
HR	- <i>Heart Rate</i> - Frequência Cardíaca
In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid	- Base de busca eletrônica de dados
Interferon- γ	- Interferon Gama
Journals@Ovid Full Text	- Base de busca eletrônica de dados
kDa	- QuiloDalton - Unidade de massa atômica
L/min/m ² e Litros/min/m ²	- Litros/minuto/metro quadrado
LILACS	- <i>Latin American and Caribbean Health Science Information Database</i> - Base de busca eletrônica de

	dados
<i>LVEDVI</i>	- <i>Left Ventricular End Diastolic Volume Index</i> - Índice de Volume Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo
<i>LVEF</i>	- <i>Left Ventricular Eject Function</i> - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
<i>LVSWI / LVEDVI</i>	- <i>Left Ventricular Stroke Work Index / Left Ventricular End Diastolic Volume Index</i> - Índice de Trabalho de Ejeção do Ventrículo Esquerdo / Índice de Volume Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo
<i>LVSWI</i>	- <i>Left Ventricular Stroke Work Index</i> - Índice de Trabalho de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
<i>MAP</i>	- <i>Mean Systemic Arterial Pressure</i> - Pressão Arterial Sistêmica Média
<i>MEDLINE</i>	- <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> - Base de busca eletrônica de dados
mg/dl	- Miligramas/decilitro
mL/m ²	- Mililitro/metro quadrado
mmHg	- Milímetros de mercúrio
mmol/l	- Milimol/litro
<i>MPAP</i>	- <i>Mean Pulmonary Arterial Pressure</i> - Pressão Arterial Pulmonar Média
<i>MVO₂</i>	- <i>Mixed Venous Blood Gas</i> = Saturação Venosa Mista de Oxigênio
<i>NNR</i>	- <i>The National Research Register</i> - Base de busca eletrônica de dados
<i>NO</i>	- Óxido Nítrico
<i>Odds Ratio</i>	- Razão de chances
<i>Ovid MEDLINE[®]</i>	- Base de busca eletrônica de dados
<i>Ovid OLDMEDLINE[®]</i>	- Base de busca eletrônica de dados
<i>PaCO₂</i>	- Pressão parcial arterial do dióxido de carbono
<i>PCWP</i>	- <i>Pulmonary Capillary Wedge Pressure</i> - Pressão do

	Capilar Pulmonar
<i>PDE-III</i>	- <i>Phosphodiesterase III</i> - fosfodiesterase III
<i>PsycINFO</i>	- Base de busca eletrônica de dados
<i>PUBMED</i>	- Plataforma gratuita de busca eletrônica de dados, da <i>United States National Library of Medicine (NLM)</i> , que permite acessar o MEDLINE
<i>PVRI</i>	- <i>Pulmonary Vascular Resistance Index</i> - Índice de Resistência Vascular Pulmonar
Q_S/Q_T	- <i>Intrapulmonary Shunt Fraction</i> - Fração de Shunt Intrapulmonar
<i>RVSWI</i>	- <i>Right Ventricular Stroke Work Index</i> - Índice de Trabalho de Ejeção do Ventrículo Direito
S.F. 0,9%	- Soro Fisiológico 0,9%
<i>SBP</i>	- <i>Systolic Arterial Blood Pressure</i> - Pressão Arterial Sistêmica Sistólica
<i>SCI-EXPANDED</i>	- <i>Science Citation Index Expanded</i> - Base de busca eletrônica de dados
<i>SIRS</i>	- <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> - Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
<i>SSCI</i>	- <i>Social Sciences Citation Index</i> - Base de busca eletrônica de dados
<i>SVI</i>	- <i>Stroke Volume Index</i> - Índice de Volume de Ejeção
<i>SVRI</i>	- (<i>Systemic Vascular Resistance Index</i>) - Índice de Resistência Vascular Sistêmica
T	- Temperatura
<i>TGF-β</i>	- <i>Transforming Growth Factor</i> - Fator de Transformação do Crescimento beta
<i>TNF-α</i>	- <i>Tumor Necrosis Factor alfa</i> - Fator de Necrose Tumoral alfa
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
USA	- <i>United States of America</i> - Estados Unidos da América

UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
VO ₂	- <i>Oxygen Consumption</i> - Consumo de Oxigênio
<i>Your Journals @</i>	- Base de busca eletrônica de dados
µg/kg	- Micrograma/quilograma
µg/kg/min	- Micrograma/quilograma/minuto

RESUMO

O lactato de milrinona é um inodilatador que pode ser utilizado no tratamento da disfunção miocárdica que ocorre nos pacientes pediátricos em choque séptico, quando administrado conjuntamente com outra(s) catecolamina(s), nos casos refratários aos tratamentos habituais. Porém, não existem muitos estudos comprovando a eficiência nesta situação. O objetivo deste estudo foi o de avaliar o efeito do lactato de milrinona no tratamento do choque séptico em pacientes pediátricos usando um modelo de estudo secundário, analítico, de metanálise. Para cumprir o objetivo o seguinte critério de seleção foi adotado: pesquisou-se ensaios clínicos aleatórios que utilizaram o lactato de milrinona para o tratamento do choque séptico em pacientes pediátricos no *MEDLINE*, *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, *LILACS*, *EMBASE*, *OVID* (todos), *CINAHL*, *Current Controlled Trial*, *A&HCI*, *CancerLit*, *ClinicalTrials.gov*, *Current controlled trials*, *NNR*, *SCI-EXPANDED*, *SciSearch*, *SSCI* e *PsycINFO*. Peritos na área também foram questionados sob a existência de estudos na área. Dois revisores, independentemente, aplicaram os critérios de elegibilidade, determinaram a qualidade dos ensaios e extraíram os dados. As divergências foram discutidas entre os dois revisores para se atingir um consenso. Dois ensaios aleatórios controlados foram identificados. O relatório de critérios metodológicos para muitos artigos não era satisfatório. Ao final da análise somente um ensaio clínico preencheu os critérios de inclusão. Dos resultados da metanálise obteve-se que a evidência disponível atual não é capaz de confirmar a segurança e a eficácia do uso da milrinona na prática clínica para o tratamento de choque séptico em pacientes pediátricos devido à ausência de estudos nesta faixa etária. Portanto, não foi possível determinar que a milrinona seja superior a outros agentes inotrópicos no tratamento da disfunção miocárdica do choque séptico no paciente pediátrico.

ABSTRACT

The milrinone lactate is an inodilatador that can be used in the treatment of the myocardial dysfunction that occurs in the pediatric patients in septic shock, when managed jointly with another (s) catecholamine (s), in the refractory cases to the habitual treatments. However, there are not many studies proving the efficiency in this situation. The objective of this study is to evaluate the effect of the lactate of milrinona in the treatment of the septic shock in pediatrics patients using a secondary model of study, analytical study, of Meta-analysis. To fulfill this objective, the following criterion of election was adopted: search of randomized clinical trials that had used the milrinone lactate for the treatment of the septic shock in pediatrics patients in the MEDLINE, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, LILACS, EMBASE, OVID (all), CINAHL, Current Controlled Trial, A&HCI, CancerLit, ClinicalTrials.gov, Current controlled trials, NNR, SCI-EXPANDED, SciSearch, SSCI and PsycINFO. Experts in this area had been also questioned about the existence of studies in this area. Two reviewers, independently, had applied the criteria of eligibility, had determined the quality of the trials and had extracted the data. The divergences had been argued between the two reviewers to reach a consensus. Two controlled randomized trials had been identified. The report of methodological criteria for many articles was not satisfactory. At the end of the analysis, only one clinical trial filled the inclusion criteria. From the results of Meta-analysis, it was concluded that the current available evidence is not capable to confirm the security and the effectiveness of the use of milrinone in the practical clinic of treatment of septic shock in pediatrics patients due to the lack of studies in this age group. Therefore, there was not possible to determinate if the milrinone is superior to other agents in the treatment of the myocardial dysfunction in the septic shock in the pediatric patient.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a sepse representa um grande ônus econômico e social para os sistemas de saúde em todo o mundo. Estudos epidemiológicos dos EUA têm mostrado que nos últimos 20 anos a incidência da sepse aumentou de 82,7 para 240,4/100 mil habitantes, bem como também aumentou o número de óbitos relacionados a ela, ainda que a taxa de mortalidade geral entre os pacientes com sepse, em decorrência dos avanços terapêuticos, tenha reduzido nesse período (MARTIN et al., 2003).

As taxas de sepse relatadas na literatura podem variar de acordo com as características de cada local. Nos EUA e Europa, a sepse é responsável por 2% a 11% das internações em UTI (BOCHUD, CALANDRA, 2003). Uma análise retrospectiva de 2110 admissões em uma UTI Pediátrica (Arkansas, EUA), identificou que 564 pacientes (25,7% do total das admissões) internaram com choque séptico (JACOBS et al., 1990). Proulx et al., avaliando 1058 admissões em uma UTI Pediátrica de um Hospital Universitário Canadense, identificaram 82% de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), sendo 23% de etiologia infecciosa (sepse), das quais 2% com choque séptico (PROULX et al., 1996).

Estudo de Watson et al. baseado nas altas hospitalares pediátricas dos EUA em 1995, revelou uma incidência anual de casos de sepse grave em crianças de 56/100 mil habitantes com uma taxa de mortalidade hospitalar de 10,3% (WATSON et al., 2003). Angus et al. observaram que em 847 hospitais federais dos EUA, em 1995, ocorreram 3 casos de sepse grave para cada grupo de 1000 habitantes e 2,26 casos para cada grupo de 100 altas hospitalares, sendo que 68% dos pacientes com sepse receberam algum tipo de cuidado intensivo ou intermediário. A mortalidade geral ficou em torno de 28%, mas variou de acordo com a faixa etária: 10% em crianças e 38% em idosos com mais de 85 anos. A estimativa dos custos anuais gerado pela sepse foi de 16,7 bilhões de dólares e os maiores custos foram observados em lactentes, nos não sobreviventes, nos pacientes internados em UTI, nos pacientes cirúrgicos e naqueles com falência de múltiplos órgãos (ANGUS et al., 2001).

Existem poucos dados sobre a incidência de sepse na América Latina e no Brasil. O estudo *BASES (Brazilian Sepsis Epidemiological Study)* analisou 1383 pacientes adultos admitidos em UTI, de maio de 2001 a janeiro de 2002, até a alta hospitalar, no 28º dia de internação ou quando do óbito. A taxa de mortalidade de 28 dias foi de 21,8%. Considerando 1383 pacientes, as taxas de incidência para a sepse, sepse grave e choque séptico foram de 61,4; 35,6 e 30 por 1000 pacientes-dias, respectivamente. A taxa de mortalidade dos pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse, sepse grave e choque séptico aumentou progressivamente de 24,3% para 34,7%, 47,3% e 52,2%, respectivamente (SILVA et al., 2004).

O aumento nas taxas de incidência e de morbimortalidade relacionadas à sepse nas últimas décadas está diretamente relacionado aos avanços médicos obtidos nesse período, onde cada vez mais são tratados pacientes gravemente enfermos em estágios cada vez mais avançados de doença.

Pacientes em sepse podem evoluir para choque séptico, situação clínica esta, onde podemos encontrar graves alterações hemodinâmicas e disfunção de um ou vários órgãos. A maioria dos pacientes sépticos que evoluem para óbito o faz em decorrência de hipotensão refratária ou por apresentarem síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. Em 10% a 20% desses pacientes, com hipotensão refratária, pode-se constatar um quadro de baixo débito cardíaco, decorrente de disfunção miocárdica grave que pode ser observada nos pacientes em sepse grave ou em choque séptico. Essa disfunção cardíaca, que foi e ainda é motivo de grandes controvérsias, vem sendo objeto de inúmeras pesquisas experimentais e clínicas, com o intuito de esclarecer a sua patogênese e, conseqüentemente, definir qual a terapêutica ideal para a mesma (KNOBEL et al, 1998).

Em pediatria, observamos que as crianças que apresentam disfunção miocárdica na sepse grave ou choque séptico podem apresentar-se com baixo débito cardíaco e resistência vascular sistêmica elevada; alto débito cardíaco e resistência vascular sistêmica diminuída ou mesmo em choque com baixo débito cardíaco e resistência vascular sistêmica diminuída. Atualmente, a conduta terapêutica inicial preconizada frente ao paciente pediátrico em choque séptico, é a infusão de grandes volumes de fluídos intravenosos e, dependendo da situação existente, suporte inotrópico apropriado deve ser começado de imediato. Nos casos

de choque séptico refratário à infusão intravenosa de fluído, uma combinação de um inotrópico juntamente com um vasopressor ou um vasodilator deve ser prontamente iniciado.

A dopamina é a primeira escolha de suporte para o paciente pediátrico com hipotensão refratária à ressuscitação com fluídos intravenosos. A escolha do agente vasoativo é determinada através de avaliação clínica do paciente. Os casos de choque séptico refratário à dopamina podem ser reversíveis com infusão de epinefrina ou de norepinefrina. O uso de vasodiladores pode reverter o choque em pacientes pediátricos que permanecem hemodinamicamente instáveis e com resistência vascular sistêmica elevada, apesar de adequada ressuscitação com fluídos intravenosos e de apropriado suporte com inotrópicos. Quando os pacientes pediátricos em choque séptico, apesar do uso de epinefrina, permanecem com baixo débito cardíaco e com resistência vascular sistêmica elevada, a utilização terapêutica de um inibidor da fosfodiesterase, tal como o lactato de milrinona, deve ser fortemente considerada (CARCILLO, FIELDS, 2002; PARKER, HAZELZET, CARCILLO, 2004).

Na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, atendemos vários pacientes em choque séptico refratário ao tratamento habitualmente realizado com infusão de grandes volumes de fluídos intravenosos associado ao uso de drogas inotrópicas. Baseado em observação clínica e ecocardiográfica, vimos que a maioria destes pacientes reverteu o choque após a utilização intravenosa de lactato de milrinona.

Surgiram desta observação, então os seguintes questionamentos:- A milrinona é tão ou mais eficaz que as outras drogas inotrópicas e vasoativas habitualmente utilizadas no tratamento da disfunção cardíaca em pacientes pediátricos em choque séptico? É segura a sua utilização na população pediátrica?

Para responder tais questões e considerando o crescente número de informações disponíveis na área da saúde e a evidente dificuldade do profissional desse setor em manter-se atualizado, estudos de revisão têm sido úteis na aquisição de novos conhecimentos. Revisões narrativas são úteis para responder questões sobre história de um evento e para comparar ou integrar diferentes áreas de

pesquisa. No entanto, não fornecem respostas quantitativas para questões de tratamento e prevenção.

De modo particular, as revisões sistemáticas e as metanálises se tornaram a melhor fonte de evidência na elaboração de estratégias de saúde pública, bem como na tomada de decisão clínica individual (ATALLAH, 1997).

A revisão sistemática é uma revisão planejada para responder a uma pergunta específica e que utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos, e para coletar e analisar os dados destes estudos incluídos na revisão. Os métodos estatísticos (metanálise) podem ou não ser utilizados na análise e na síntese dos resultados dos estudos incluídos. Assim, a revisão sistemática utiliza toda esta estruturação para evitar viés (tendenciosidade) em cada uma de suas partes. A metanálise é o método estatístico utilizado na revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos incluídos (RIERA, ABREU, CICONELLI, 2006).

A fim de aperfeiçoar as tomadas de decisão, os estudos de revisão sistemática e metanálise, nos fornecem dados consistentes e avaliam se seus resultados podem ser extrapolados para a população em geral ou a um paciente em particular.

1.1 OBJETIVOS

Revisão Sistemática de Ensaio Clínico Aleatorizado e Metanálise para avaliar a eficácia e a segurança do uso de lactato de milrinona para o tratamento da disfunção cardíaca em pacientes pediátricos em choque séptico.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÕES DA SEPSE

A sepse é uma síndrome complexa decorrente de uma resposta inflamatória sistêmica exagerada do indivíduo, de origem infecciosa, e que pode determinar disfunção ou falência de um ou mais órgãos ou mesmo a sua morte. O uso do termo sepse não está restrito apenas à síndrome inflamatória sistêmica secundária à

infecção bacteriana, mas àquelas resultantes de qualquer microrganismo e/ou seus produtos (toxinas).

Em 2005 realizou-se o *International Consensus on Pediatric Sepsis*, que estabeleceu os conceitos atualmente vigentes, para a população pediátrica, de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), Infecção, Sepse, Sepse Grave e Choque Séptico (Tabela 1) (GOLDSTEIN, GIROIR e RANDOLPH, 2005).

TABELA 1 – DEFINIÇÕES DE SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SIRS), INFECÇÃO, SEPSE, SEPSE GRAVE e CHOQUE SÉPTICO

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)

A presença de pelo menos dois dos quatro seguintes critérios, um dos quais deve ser anormalidade da temperatura ou contagem de leucócitos:

- Temperatura corporal > 38,5°C ou < 36,0°C.
- Taquicardia, definida como frequência cardíaca média > 2 SD daquela normal para idade na ausência de estímulos externos, drogas crônicas, ou estímulo doloroso; ou também uma elevação inexplicada e persistente da frequência cardíaca por mais de 0,5 a 4 horas ou para crianças < 1 ano de idade: bradicardia, definida como uma frequência cardíaca média < 10º percentil para a idade na ausência de estímulo externo vagal, drogas beta-bloqueadoras, ou doença cardíaca congênita; ou também uma inexplicada e persistente depressão por mais de 0,5 hora.
- Frequência respiratória média > 2 SD acima do normal para idade ou necessidade de ventilação mecânica por um processo agudo não relacionado à doença neuromuscular ou por ter sido submetido à anestesia geral.
- Contagem de leucócitos elevada ou diminuída para idade (mas não secundária a quimioterapia) ou > 10% de neutrófilos imaturos.

Infecção

Infecção suspeita ou comprovada (por cultura positiva, amostra tecidual, ou Teste da Reação em Cadeia da Polimerase - PCR) causada por qualquer patógeno ou uma síndrome clínica associada com uma alta probabilidade de infecção. Evidências de infecção incluem achados positivos no exame clínico, imagem, ou testes laboratoriais (por exemplo, presença de leucócitos em fluido corporal normalmente estéril, víscera perfurada, radiografia torácica consistente com pneumonia, rash petequeial ou purpúrico, ou *purpura fulminans*).

Sepse

SIRS na presença de uma infecção suspeita ou comprovada.

Sepse Grave

Sepse mais um dos seguintes critérios: disfunção cardiovascular ou Síndrome de Angústia Respiratória Aguda (SARA) ou disfunção de dois ou mais outros órgãos.

Choque Séptico

Sepse e disfunção cardiovascular.

Devido à necessidade de se estabelecer quais seriam os valores normais, para a população pediátrica, dos sinais vitais e das variáveis laboratoriais, que são diferentes para diferentes faixas etárias (Tabela 2), estabeleceu-se valores mínimos (correspondentes ao 5º percentil) e máximos (correspondentes ao 95º percentil) para a frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica e contagem de leucócitos (Tabela 3) (GOLDSTEIN, GIROIR e RANDOLPH, 2005).

TABELA 2 – FAIXAS ETÁRIAS PEDIÁTRICAS

DEFINIÇÕES PEDIÁTRICAS	GRUPOS ETÁRIOS
Recém-nascido	0 dia a 1 semana
Neonato	1 semana a 1 mês
Lactente	1 mês a 1 ano
Criança e pré-escolar	2 a 5 anos
Idade escolar	6 a 12 anos
Adolescente e Adulto jovem	13 a 18 anos

TABELA 3 – SINAIS VITAIS E VARIÁVEIS LABORATORIAIS DE ACORDO COM A IDADE

	Frequência Cardíaca (batimentos/ minuto)		Frequência Respiratória	Leucócitos	Pressão Sistólica
Faixa Etária	Taquicardia / Bradicardia		(respirações/minuto)	(10 ³ /mm ³)	(mmHg)
0dia a 1 sem	> 180	< 100	< 50	> 34	> 65
1sem a 1mês	> 180	< 100	< 40	> 19,5 ou < 5	> 75
1mês a 1ano	> 180	< 90	< 34	> 17,5 ou < 5	> 100
2–5 anos	> 140	NA	< 22	> 15,5 ou < 6	> 94
6–12 anos	> 130	NA	< 18	> 13,5 ou < 4,5	> 105
13 a <18anos	> 110	NA	< 14	> 11 ou < 4,5	> 117

NA = Não Aplicável

Muitos pacientes em sepse evoluem para choque séptico. Na fase inicial do choque séptico, os pacientes são descritos como estando em um estado hiperdinâmico, isto é, com um débito cardíaco elevado e uma marcante diminuição da resistência vascular sistêmica. O ponto fundamental na terapia para o comprometimento cardiovascular nesta fase inicial do choque séptico é a ressuscitação com fluídos intravenosos associada ao uso de vasopressores e inotrópicos.

Muitos destes pacientes não respondem adequadamente ao tratamento inicial evoluindo para choque séptico não hiperdinâmico onde se observa débito cardíaco normal ou diminuído com pós-carga aumentada ou débito cardíaco diminuído com pós-carga normal. Utiliza-se o termo choque séptico refratário para descrever estes pacientes pediátricos com evidência de hipoperfusão persistente apesar de ressuscitação adequada com fluidos e de suporte com vasopressores. Nesta fase, freqüentemente, observa-se o estabelecimento de Disfunção de Múltiplos de

Órgãos. Este diagnóstico deve ser baseado em critérios clínicos e laboratoriais (Tabela 4) (GOLDSTEIN, GIROIR e RANDOLPH, 2005).

TABELA 4 – CRITÉRIOS DE DISFUNÇÃO DE ÓRGÃOS

<p>➤ Disfunção Cardiovascular</p> <p>A despeito da administração de solução isotônica intravenosa em <i>bolus</i> (40 ml/kg em 1 hora):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da PA (hipotensão) < 5º percentil para idade ou PA sistólica < 2 SD para idade. ou • Necessidade de droga vasoativa para manter a PA na faixa normal (dopamina > 5 µg/kg/min ou dobutamina, epinefrina ou norepinefrina em qualquer dose). ou • Dois dos seguintes: Acidose metabólica inexplicável: BE < -5.0 mEq/l. Aumento do lactato arterial: > 2 vezes acima do limite superior normal. Oligúria: débito urinário < 0.5 ml/kg/hora. Tempo de enchimento capilar prolongado: > 5 segundos. Diferença entre temperatura central para periférica > 3°C.
<p>➤ Respiratória</p> <ul style="list-style-type: none"> • PaO₂/FiO₂ < 300 na ausência de cardiopatia congênita cianótica ou doença pulmonar pré-existente. ou • PaCO₂ > 65 mmHg ou > 20 mmHg acima da linha basal da PaCO₂. ou • Necessidade comprovada ou FiO₂ > 50% para manter saturação > 92%. ou • Necessidade não eletiva de ventilação invasiva ou não invasiva.
<p>➤ Neurológica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escala de Coma de Glasgow < 11. ou • Alteração aguda no estado mental com uma diminuição na Escala de Coma de Glasgow > 3 pontos da escala basal anormal.
<p>➤ Hematológica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contagem de Plaquetas < 80.000/mm³ ou um declínio de 50% na contagem de plaquetas em relação ao valor mais alto obtido nos últimos 3 dias (para pacientes hematológicos ou oncológicos crônicos). ou • RNI (Relação Normatizada Internacional) > 2.
<p>➤ Renal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica > 2 vezes o limite superior para idade ou aumento em 2 vezes na linha basal na creatinina.
<p>➤ Hepática</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirrubina total > 4 mg/dL (não aplicável a recém-nascidos). ou • Alanina transaminase 2 vezes o limite superior normal para idade.

A diminuição no débito cardíaco após a fase inicial de ressuscitação deve-se a uma disfunção miocárdica não reversível a ressuscitação adequada com fluídos intravenosos associado ao uso de vasopressores e inotrópicos. Citocinas circulantes e uma diminuição da sensibilidade às catecolaminas são os responsáveis por esta diminuição na contratilidade miocárdica. A combinação de um débito cardíaco diminuído e uma resistência vascular sistêmica aumentada (SVRI) pode requer a

utilização de agentes que são inotrópicos e vasodilatores.

2.2 DISFUNÇÃO MIOCÁRDICA NA SEPSE

A ocorrência de disfunção miocárdica em choque séptico é um fenômeno bem documentado e estudado já há mais de meio século. Wiggers¹, durante a década de 40, foi provavelmente o primeiro autor a descrever a presença de um fator circulante capaz de produzir depressão miocárdica em modelo experimental de choque (COURT, 2002; KNOBEL et al., 1998). Alguns anos mais tarde, o grupo de Weil² relatou que a administração intravenosa de endotoxinas em cães era capaz de causar hipotensão arterial secundária à redução do retorno venoso. Em 1965, Wilson et al.³ demonstraram que os pacientes com choque séptico se apresentavam geralmente em um estado hiperdinâmico (BAILÉN, 2002). Em 1966, Clowes et al. descreveram a relação entre choque quente (débito cardíaco aumentado, pele seca e quente, pulso palpável a despeito de hipotensão arterial) e choque frio (baixo débito cardíaco, pele fria e úmida, pulsos diminuídos e hipotensão arterial) como sendo um continuum da disfunção cardiovascular observada na sepse (CLOWES, VUCINIC, WEIDNER, 1966). Desde então, esta disfunção cardiovascular tem sido extensivamente estudada e acredita-se que a disfunção miocárdica, que é observada na sepse, possa ter um papel decisivo na gênese do choque. A disfunção miocárdica na sepse pode ocorrer em até 40% dos casos, é reversível, o seu início pode ser extremamente precoce, sendo mais evidente nos primeiros 3 dias da sepse. Nos sobreviventes, a normalização desta disfunção ocorre geralmente após 7 a 10 dias do seu início (MONSALVE et al., 1984; PARKER et al., 1984; OGNIBENE et al., 1988; FERNANDES, AKAMINE, KNOBEL, 1999).

A disfunção miocárdica foi inicialmente observada utilizando-se cineangiografia com radionuclídeo e termodiluição (PARKER et al., 1984; OGNIBENE et al., 1988; JAFRI et al., 1990). Atualmente, esta disfunção pode ser

¹ WIGGERS, C. J. Myocardial depression in shock. A survey of cardiodinamic studies. **Am Heart J**, v.33, p.633-650. 1947.

² WEIL, M. H. et al. Studies on the circulatory changes in the dog produced by endotoxin from Gram-negative micro-organism. **J Clin Invest**, v.35, 1956, p.1191-1198. 1956.

³ WILSON, R. F. et al. Hemodynamic Measurements in septic shock. **Arch Surg**, v.91, n.1, p.121-&. 1965.

facilmente detectada nos pacientes sépticos através da utilização da ecocardiografia (MONSALVE et al., 1984; POELAERT et al., 1997; RHODES et al., 1999).

O grau de disfunção miocárdica encontrada durante a sepse é muito variável, de leve a grave, e pode apresentar-se como uma dilatação ventricular esquerda ou direita ou biventricular. O movimento da parede pode estar afetado globalmente ou pode se apresentar como um distúrbio da contratilidade de um segmento, particularmente o apical (MONSALVE et al., 1984; ELLRODT et al., 1985), acompanhado por alterações eletrocardiográficas não específicas (OGNIBENE et al., 1988). A disfunção miocárdica que é observada pode ser sistólica ou diastólica (PARKER et al., 1984; ELLRODT et al., 1985; PRICE et al., 1999).

Parker e outros pesquisadores encontraram que dilatação biventricular com uma fração de ejeção diminuída é muito comum em choque séptico (PARKER et al., 1984; CUNNION et al., 1986; PARKER et al., 1990).

A presença desta disfunção miocárdica na sepse pode estar relacionada a um mau prognóstico, porque ela aumenta as taxas de morbidade e mortalidade. Entretanto, Parker et al. descobriram que paradoxalmente, esta disfunção miocárdica era menos grave naqueles pacientes que morreram, sugerindo que esta poderia ser um fenômeno adaptativo, tendo a dilatação biventricular um efeito protetor (PARKER et al., 1987). A base para este efeito protetor não é conhecida, mas é possível que a habilidade de desenvolver esta dilatação ventricular sirva para preservar um volume apropriado para ejeção, apesar de ocorrer uma redução significativa na fração de ejeção e da vasoplegia existente (PARKER et al., 1984; VALLET et al., 1993).

Muitos estudos têm tentado determinar o prognóstico final devido à presença desta complicação. Alguns têm preconizado o uso da ecocardiografia de estresse com dobutamina como um indicador prognóstico em choque séptico (VALLET et al., 1993; RHODES et al., 1999). Como a disfunção miocárdica está associada a alterações bioquímicas tais como um aumento nas enzimas cardíacas, particularmente das troponinas I e T, estas podem ser úteis como marcadores prognósticos na sepse, estando associadas com uma taxa mais elevada de mortalidade ou com o desenvolvimento de disfunção de múltiplos órgãos (FERNANDES, AKAMINE, KNOBEL, 1999; THIRU et al., 2000; SPIES et al., 1998).

2.3 FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO MIOCÁRDICA

A fisiopatologia desta disfunção miocárdica que ocorre na SRIS, na sepse, e em choque séptico ainda não está bem estabelecida embora haja diversas teorias possíveis para explicá-la.

2.3.1 Teoria 1

A primeira teoria é da isquemia miocárdica e do fenômeno da reperfusão (SCHNEIDER et al., 1988). Esta teoria foi sugerida baseando-se no fato que as necessidades de oxigênio aumentam durante a sepse, e parece haver uma distribuição pobre do fluxo coronariano, ocorrendo um desequilíbrio entre a oferta e as necessidades de oxigênio e o aumento nas demandas da microcirculação, o que poderia causar distúrbios da contratilidade miocárdica (YU et al., 1997; PIPER, 1998). Isto pode levar a um aumento nas concentrações séricas de troponina semelhante às encontradas e interpretadas como indicadores da isquemia miocárdica (SPIES et al., 1998). A síndrome de pós-reperfusão também poderia estar implicada no desenvolvimento desta lesão, particularmente pela produção de radicais livres (GRANGER, 1988; PRICE et al., 1999). Esta possibilidade etiológica foi investigada por três autores. O grupo de pesquisas de Cunnion et al. introduziu cateteres de termodiluição no seio coronariano em sete pacientes em choque séptico e mediram seriadamente o fluxo sanguíneo e o metabolismo coronário. O fluxo sanguíneo no seio coronário dos pacientes com choque séptico era similar ou maior do que os do grupo controle (CUNNION et al., 1986) assim como observou também, um aumento na extração do lactato miocárdico. Outro grupo, o de Dhainaut, encontrou resultados semelhantes em um estudo similar que envolveu 40 pacientes com choque séptico e 13 pacientes de controle (DHAINAUT et al., 1987). Mais recentemente, em um estudo experimental em cães, Solomon et al. encontraram que os níveis intracelulares de fosfato de alta energia e a utilização do oxigênio estavam preservados (SOLOMON et al., 1994). Baseado nos achados destes estudos, não se pode supor que a disfunção miocárdica associada com choque séptico seja atribuída à hipoperfusão e a isquemia miocárdica generalizada.

2.3.2 Teoria 2

A segunda teoria para explicar a fisiopatologia da disfunção miocárdica é a presença de um agente circulante que seria o responsável por esta disfunção. A presença desta substância circulante que teria efeito depressor sobre o miocárdico foi inicialmente proposta por Wiggers⁴ (BAILÉN, 2002). Parrillo et al. apresentaram um estudo em que demonstraram a presença de uma substância depressora miocárdica no soro de um paciente em choque séptico. Esta substância produzia, *in vitro*, uma diminuição da velocidade contrátil da célula miocárdica, a qual correlacionou com a redução na LVEF (PARRILLO et al., 1985). Muitas substâncias têm sido implicadas no desenvolvimento desta disfunção miocárdica, incluindo particularmente citocinas, prostanóides, óxido nítrico e um excesso de catecolaminas.

Citocinas são polipeptídios hidrossolúveis e termolábeis ou proteínas com peso superior a 10 kDa. Algumas delas podem induzir a disfunção miocárdica que melhora após sua retirada pela hemofiltração (REILLY et al., 1989; KUMAR et al., 1996). Entre as muitas citocinas relacionadas ao início da disfunção miocárdica, provavelmente a mais importante é o TNF- α , uma proteína de 17 kDa encontrada durante a sepse (CASEY, BALK, BONE, 1993) e que foi demonstrado ser responsável por uma deterioração na função miocárdica em modelos humanos e animais (KUMAR et al., 1996). Foi demonstrada ainda uma correlação *in vitro* entre a concentração desta substância e o encurtamento dos miócitos; a redução das concentrações de TNF- α (KUMAR et al., 1996) ou a administração do anticorpos anti-TNF- α poderiam melhorar a função ventricular (VINCENT et al., 1992). Estudos recentes forneceram a evidência que TNF- α causa outros efeitos adicionais, alguns deles sendo potencial benéficos, como a expressão de proteínas do choque térmico de 27 e 72 kDa. Estas proteínas seriam capazes de promover reparo do tecido, manter um efeito antioxidante protetor contra o estresse oxidativo, e ajudaria no início da remodelação ventricular. Outras citocinas implicadas na sepse incluem o interferon- γ e as interleucinas-1 β , -2, -6, -8, e -10 assim como o TGF- β . O sinergismo entre as várias interleucinas poderia aumentar a possibilidade de

⁴ WIGGERS, C. J. Myocardial depression in shock. A survey of cardiodinamic studies. **Am Heart J**, v.33, p.633-650. 1947.

disfunção ventricular (PRICE et al., 1999). Pathan et al. confirmaram a existência presença de uma substância depressora do miocárdio circulante no sangue de crianças com choque séptico meningocócico (PATHAN et al., 2002). Esta substância era hidrossolúvel, termolábil e com um peso molecular superior a 10 kDa, sugerindo ser uma proteína ou um polipeptídeo consistente com as citocinas tais como TNF- α e IL-1 β . Uma série estudos recentes de Pathan et al. implicaram fortemente a IL-6 circulante como sendo uma importante substância depressora do miocárdio em choque séptico humano (PATHAN et al., 2002; PATHAN et al., 2004). Estes investigadores demonstraram que a sepse meningocócica está associada com a indução da expressão da IL-6 em células mononucleares sanguíneas e que o nível de IL-6 no soro correlaciona-se com o grau de alteração da função cardíaca em tais pacientes. Mostraram também que IL-6 deprime a contratilidade do tecido miocárdico *in vitro* e que sua neutralização, no soro dos pacientes com choque séptico meningocócico, bloqueia este efeito (PATHAN et al., 2004).

À cerca dos prostanóides, na sepse há uma produção aumentada do fator ativador das plaquetas, dos tromboxanos e das prostaciclina, que estão associados com uma taxa aumentada de mortalidade (SUFFREDINI et al., 1989). Este aumento observado nos níveis dos prostanóides está ligado a um aumento na expressão da enzima ciclooxigenase-2 endotelial, endocárdica e das células musculares lisas vasculares. Embora o papel desta enzima na disfunção miocárdica seja incerto, ela poderia alterar a auto-regulação da artéria coronária, da ativação do leucócito e da função endotelial. A ativação desta enzima pode ser induzida pela ação dos lipopolissacárides nas células musculares lisas vasculares, com conseqüente implicação na disfunção miocárdica (PRICE et al., 1999).

A depressão miocárdica que acompanha o choque séptico também pode ser conseqüente ao aumento do óxido nítrico (NO). A produção de NO, o qual é gerado da conversão da L-arginina para L-citrulina pela NO sintetase (NOS), é uma possível explicação tanto para depressão miocárdica precoce como a tardia. As enzimas NOS são encontradas em duas formas: a constitutiva (cNOS) e a induzida (iNOS). Há evidências que a expressão da iNOS nos miócitos cardíacos também poderia levar à depressão miocárdica. A produção e a liberação de óxido nítrico são induzidas pelos lipopolissacárides e aquele, foi encontrado em concentrações muito elevadas nos pacientes que morreram em decorrência da sepse. Ele é capaz de

alterar a resposta inotrópica positiva β -adrenérgica, a função biventricular e o tônus da artéria coronária. No coração, o óxido nítrico pode afetar os canais de cálcio modificando a atividade de quinases protéicas, reduzindo assim a resposta da miofibrila ao cálcio e inibindo a função mitocondrial (OGNIBENE et al., 1988; PRICE et al., 1999).

Além disto, um excesso das catecolaminas parece estar implicado como sendo um mecanismo adicional que pode induzir uma lesão miocárdica reversível (PIPER, 1998).

2.3.3 Teoria 3

Os leucócitos, particularmente os neutrófilos ativados pelos monócitos e macrófagos, podem estar envolvidos na disfunção miocárdica através da migração e liberação de substâncias citotóxicas no miocárdio. Esta seria uma terceira explicação fisiopatológica possível para a disfunção miocárdica (THIRU et al., 2000). Têm sido observado graus variáveis de necrose miocárdica, de lesão dos miócitos (DE KLEIJN et al., 1998; SPIES et al., 1998), de edema miocárdio e de alterações do colágeno (YU et al., 1997) que potencialmente poderiam ter sido causados por lesão citotóxica, sendo o aumento nas concentrações das troponinas um marcador deste tipo de lesão (THIRU et al., 2000).

2.4 TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO MIOCÁRDICA

Muitos pacientes pediátricos, em sepse, evoluem para choque séptico. Na fase inicial do choque séptico, os pacientes apresentam-se em um estado hiperdinâmico com um índice cardíaco elevado e uma marcante diminuição da resistência vascular sistêmica. O ponto fundamental na terapia para o comprometimento cardiovascular nesta fase inicial do choque séptico é a ressuscitação com fluídos intravenosos combinado com a utilização de vasopressores e inotrópicos

O choque séptico em pacientes pediátricos está associado à hipovolemia grave. As crianças normalmente respondem bem a infusão intravenosa de um volume agressivo de fluídos durante a reanimação. A resposta hemodinâmica de

crianças reanimadas com fluidos parece ser diferente da resposta observada entre adultos. Ao contrário da experiência com adultos, no choque séptico pediátrico, o baixo débito cardíaco, e não a baixa resistência vascular sistêmica está associada à mortalidade. Assim sendo, um dos objetivos terapêuticos a alcançar é obter-se um índice cardíaco (IC) adequado o que poderia resultar em melhor sobrevida (CENEVIVA et al., 1998).

Foi só a partir de 1998 que os investigadores passaram a relatar a evolução de pacientes pediátricos, em choque séptico, tratados com infusão intravenosa de grandes volumes de fluídos durante a reanimação (60 ml/kg de fluídos na primeira hora). Ceneviva et al. descreveram 50 crianças com choque não responsivo à infusão endovenosa contínua de dopamina e a infusão de fluídos (60 ml/kg na primeira hora). A maioria (58%) apresentou baixo débito cardíaco e alta resistência vascular sistêmica; sendo que apenas 22% apresentaram baixo débito cardíaco e baixa resistência vascular. Os estados hemodinâmicos apresentaram freqüentes alterações e progressos durante as primeiras 48 horas. Choque persistente foi registrado em 33% dos casos. Foi observada uma redução significativa da função cardíaca ao longo do tempo, exigindo o uso adicional de agentes inotrópicos e vasodilatadores (CENEVIVA et al., 1998).

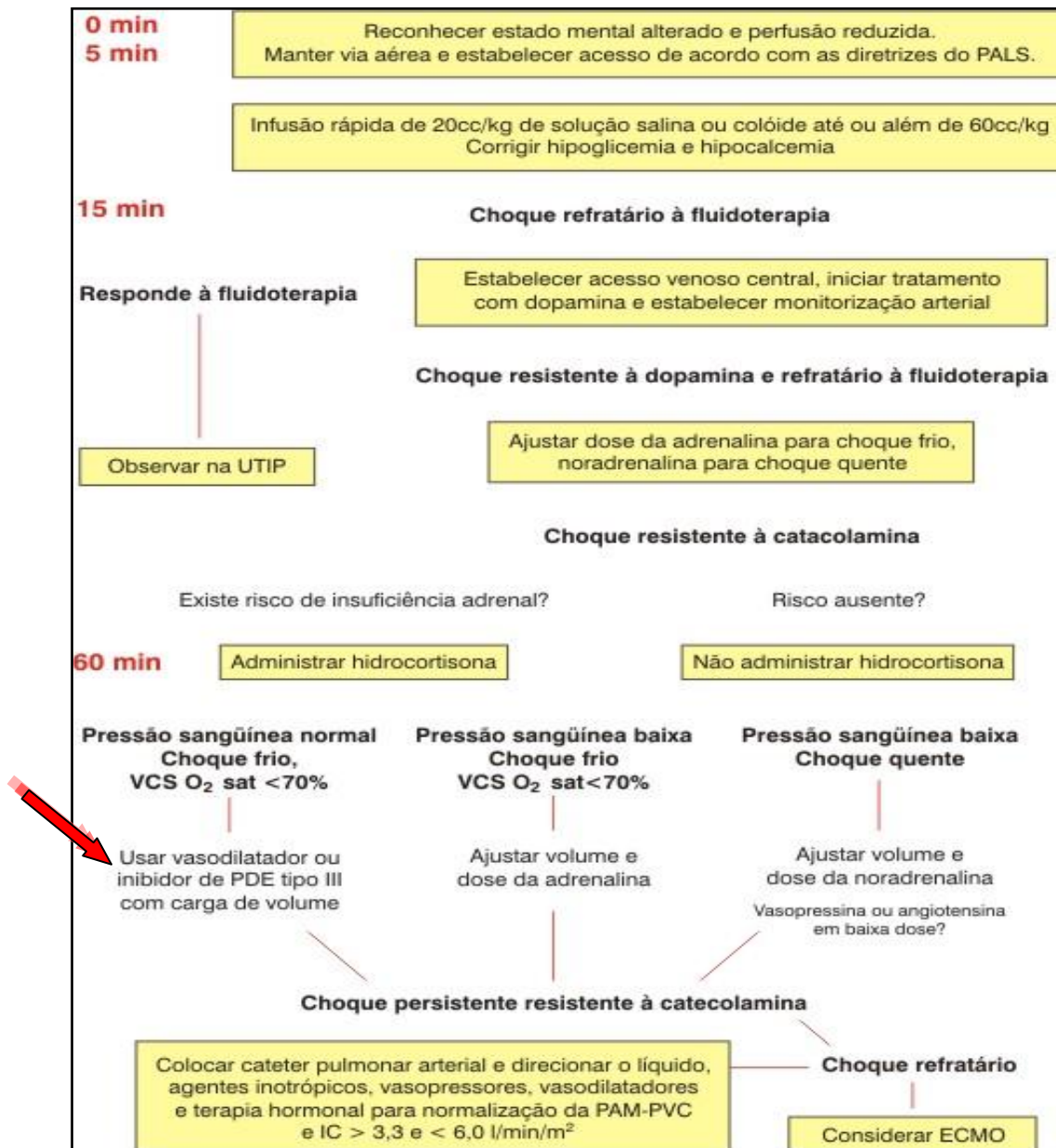
O termo choque séptico persistente é usado para descrever pacientes pediátricos com evidência de hipoperfusão que persiste apesar de adequada ressuscitação intravenosa com fluidos e de suporte com vasopressores. Nesta fase, freqüentemente observa-se um débito cardíaco normal ou diminuído com pós-carga aumentada ou débito cardíaco diminuído com pós-carga normal. Esta diminuição no débito cardíaco após a fase inicial de ressuscitação deve-se a uma disfunção miocárdica não responsiva a ressuscitação hídrica e a suporte com inotrópicos adequados. É nesta situação, onde existe uma combinação de um índice cardíaco diminuído e um índice de resistência vascular sistêmica aumentada (SVRI), que a utilização de agentes que são inotrópicos e vasodiladores, tal como a lactato de milrinona devem ser utilizados.

Embora a milrinona seja usada amplamente na população adulta para a prevenção e o tratamento de disfunção cardíaca e do baixo débito cardíaco, seu uso na população pediátrica não é comum.

Para diminuir as altas taxas de mortalidade têm sido utilizadas, mundialmente,

as recomendações do Comitê da Força-Tarefa do *American College of Critical Care Medicine* (CARCILLO, FIELDS, 2002; CARCILLO, 2006) para o manejo do suporte hemodinâmico do choque séptico em pacientes pediátricos (Figura 1).

FIGURA 1 – MANEJO DO SUPORTE HEMODINÂMICO EM CHOQUE SÉPTICO



Fonte: CARCILLO, FIELDS, 2002

2.4.1 Lactato de Milrinona

O inibidor da fosfodiesterase III, milrinona, tem sido usado cada vez mais na

disfunção cardíaca e em situações de baixo débito cardíaco (CHANG et al., 1995; RAMAMOORTHY et al., 1998; BAILEY et al., 1999). Seu uso, por períodos curtos de tempo, na população adulta mostrou-se ser seguro e eficaz (ANDERSON et al., 1987). A milrinona aumenta a contratilidade miocárdica, reduz a pós-carga de ambos os ventrículos, através de vasodilatação sistêmica e pulmonar, e aumenta a perfusão coronariana (BAIM, 1989; SHIPLEY et al., 1996). Ao contrário de outros inotrópicos, a milrinona não aumenta o consumo miocárdico de oxigênio e não tem ação cronotrópica potente (BAILEY et al., 1999). Seu efeito vasodilatador pulmonar e sistêmico, e a minimização dos danos miocárdicos, fazem da milrinona um agente promissor para o uso na disfunção cardíaca. A milrinona tem também uma ação sinérgica com outros inotrópicos (AKITA et al., 1994) e seu uso, por curtos períodos de tempo, diminui a dessensibilização às catecolaminas (BOOKER, 2002).

A milrinona age aumentando o nível do AMP cíclico intracelular, através da inibição da enzima intracelular fosfodiesterase, fração III, aumentando desse modo a captação de cálcio pela membrana celular e pelo retículo sarcoplasmático (SILVER et al., 1989). Em consequência disto, pela diminuição da degradação da adenosina monofosfato cíclico que leva a um aumento do cálcio intracelular, ocorre aumento da contratilidade e melhora da função diastólica. Isto determina uma melhora na dissociação da actina-miosina durante a diástole, melhorando, desse modo, a função diastólica (HONERJAGER, NAWRATH, 1992). Este mecanismo não β -adrenérgico determina uma melhora do inotropismo e da função diastólica durante o choque séptico. Adicionalmente, o lactato de milrinona é capaz de melhorar o fluxo sanguíneo coronariano e a eficiência energética do miocárdio.

Além disto, a milrinona tem um efeito vasodilatador inato. Na vasculatura, o acúmulo de AMP cíclico aumenta a extrusão de cálcio através do sarcolema, provocando relaxamento da musculatura lisa arterial e venosa (BARTON et al., 1996; LINDSAY et al., 1998). A combinação do aumento do inotropismo acoplado com a vasodilatação levou ao uso do termo inodilatores para descrever o efeito farmacodinâmico do lactato de milrinona e de agentes similares.

Assim como outros inotrópicos, a milrinona pode potencialmente produzir arritmias. Ela pode produzir um discreto encurtamento no tempo de condução do nó atrioventricular, o qual pode resultar em um aumento na resposta ventricular em pacientes com *flutter* atrial ou fibrilação. Na fase II e III de ensaios clínicos em

adultos, foram relatadas arritmias ventriculares em 12% dos pacientes. Destes, 8,5% apresentaram atividade ectópica ventricular, 2,8% tiveram taquicardia ventricular não persistente, 1% teve taquicardia ventricular persistente e 0,2% tiveram fibrilação ventricular. Alguns pacientes tiveram mais de um tipo de arritmia. Arritmias supraventriculares ocorreram em 3,8% dos pacientes. Hipopotassemia, que poderia ser um fator predisponente para o desenvolvimento de arritmias, foi relatada em 0,6% dos pacientes que receberam milrinona.

Outros efeitos colaterais relacionados com o uso de milrinona, em adultos, incluem: hipotensão arterial (2,9%) observada principalmente após a infusão rápida da dose de ataque, cefaléia (2,9%), angina (1,2%), tremores (0,4%) e trombocitopenia (0,4%). Embora um pequeno número de ensaios clínicos em pacientes pediátricos tenha sido realizado, os efeitos colaterais da milrinona em crianças parecem ser semelhantes ao de adultos. Estudo de Ramamoorthy et al. mostrou que 2 de 19 crianças (11%) desenvolveram arritmias. Os dois pacientes eram lactentes; sendo que um havia sido submetido à correção cirúrgica de tetralogia de Fallot e o outro à correção cirúrgica de canal atrioventricular. Ambos desenvolveram taquicardia juncional ectópica necessitando da suspensão da infusão da milrinona. Onze pacientes (58%) desenvolveram trombocitopenia. Os autores sugerem, entretanto, que estes efeitos adversos podem estar mais relacionados à cirurgia do que à milrinona, pois 25% de um grupo de crianças submetidas à cirurgia cardíaca e que não usaram milrinona, desenvolveram trombocitopenia (RAMAMOORTHY et al., 1998).

O uso isolado de inibidor da fosfodiesterase III ou conjuntamente com catecolaminas, tem sido estudados na insuficiência miocárdica, no pós-operatório de cirurgia cardiovascular, em disfunção miocárdica não cirúrgica e na sepse, principalmente em pacientes adultos, mas ainda tem sido muito pouco estudado em pacientes pediátricos em choque séptico refratário.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados.

3.2 LOCAL

Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná.

3.3 AMOSTRA

3.3.1 Tipo de Estudos Incluídos

Ensaio clínicos controlados aleatorizados nos quais o lactato de milrinona (com ou sem uso concomitante de outros inotrópicos) foi utilizado para o tratamento da disfunção cardíaca em pacientes pediátricos em choque séptico.

3.3.2 Tipo de Participantes

Pacientes pediátricos com idade superior a 28 dias até 18 anos de idade com disfunção cardíaca em choque séptico. Estudos experimentais em animais não foram considerados.

3.3.3 Tipo de Intervenções

Administração endovenosa de lactato de milrinona (com ou sem uso concomitante de outros inotrópicos) seja como uma única dose de infusão, ou como uma infusão contínua de qualquer duração, em qualquer dose, com ou sem dose de ataque precedente.

3.4 DESFECHOS CLÍNICOS ESTUDADOS

3.4.1 Resultados Primários

a) Melhora da função cardíaca em relação ao basal (pré-tratamento) dentro de até 12 horas do início do tratamento, por qualquer um dos seguintes critérios:

- Débito cardíaco: Alterações no volume de ejeção (mL/m^2) ou do índice cardíaco ($\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$);
- Melhora do índice de resistência vascular sistêmica (SVRI);

b) Mortalidade.

3.4.2 Resultados Secundários

a) Melhora nas medidas clínicas e/ou laboratoriais e/ou hemodinâmicas relacionadas à melhora da função cardíaca em relação à linha de base (pré-tratamento) dentro de até 12 horas do início do tratamento tais quais: frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, pressão arterial pulmonar, pressão venosa central, pressão atrial esquerda, saturação venosa mista, PO_2 arterial, índice de oxigenação e lactato sérico.

b) Melhora de outros parâmetros hemodinâmicos tais como: PVRI, SVI, RVSWI, LVSWI, MPAP, PCWP e Qs/Qt .

3.4.3 Efeitos Colaterais

- a) Arritmia ventricular;
- b) Trombocitopenia;
- c) Hipotensão arterial – diminuição da pressão sanguínea (mmHg) superior a 20% da linha de base dentro das 12 horas iniciais do tratamento.

3.5 LOCALIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Dois revisores (José Eduardo Carreiro e José Hermênio Cavalcante Lima Filho) executaram independentemente as buscas dos ensaios clínicos aleatorizados avaliando os títulos e resumos de todos os ensaios clínicos aleatorizados identificados nas bases de dados eletrônicas. Quando possível, os estudos que pareciam preencher os critérios para inclusão eram obtidos e selecionados, criando-se assim uma coleção de estudos, para serem avaliados pelos revisores (Figura 2). Para evitar a duplicação, todas as referências recuperadas foram importadas em um programa controlador de referências (EndNote X[®]).

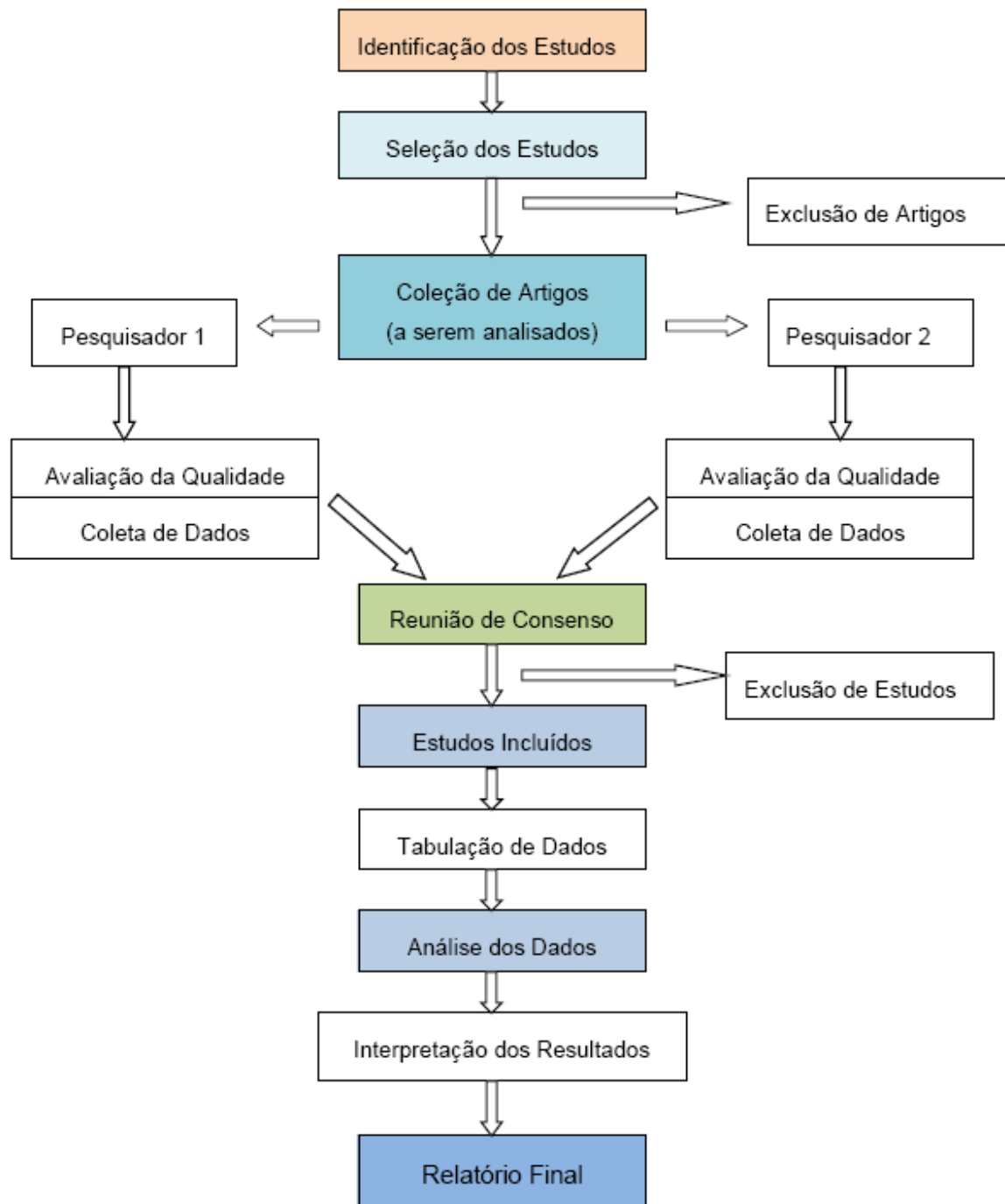
3.5.1 Fontes de Estudos

As seguintes bases de dados eletrônicas foram utilizadas como fontes de estudo: *MEDLINE* (à partir de 1950); *Ovid OLDMEDLINE*[®] 1950 a 1965; *CINAHL* (à partir de 1982); *Ovid MEDLINE*[®] *In-Process & Other Non-Indexed Citations*; *LILACS* (*Latin American and Caribbean Health Science Information database*); *CancerLit*; *Science Citation Index Expanded* (*SCI-EXPANDED*)--1945-presente; *Social Sciences Citation Index* (*SSCI*)--1956-presente; *Arts & Humanities Citation Index* (*A&HCI*)--1975-presente; *Books@Ovid* April 18, 2007; *Journals@Ovid Full Text* April 18, 2007; *Your Journals@Ovid*; *In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid*; *Ovid MEDLINE*[®]; *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (*CENTRAL*); *Current Controlled Trials*; *ClinicalTrials.gov* e a *The National Research Register* (*NNR*).

3.5.2 Estratégia de Busca para as Bases de Dados Eletrônicas

A estratégia de busca dos ensaios clínicos aleatorizados está dividida em 2 partes: a primeira, da linha # 1 à linha # 33, corresponde à estratégia de busca otimizada de ensaios clínicos aleatorizados (DICKERSIN, SCHERER, LEFEBVRE, 1994; CASTRO, CLARK, ATALLAH, 1997; 1999) e a segunda parte (linha # 34) corresponde à estratégia de busca para encontrar estudos para a situação clínica estudada (Quadro 1).

FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DA ESTRATÉGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA



Fonte: CASTRO et al., 2002; GUIDUGLI, 2000

QUADRO 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA AS BASES DE DADOS ELETRÔNICAS E REFERÊNCIAS

Nº	Termos ou combinações utilizados
#1	<i>Pt randomized controlled trial</i>
#2	<i>Pt controlled clinical trial</i>
#3	<i>Mh randomized controlled trials</i>
#4	<i>Mh random allocation</i>
#5	<i>Mh double-blind method</i>
#6	<i>Mh single-blind method</i>
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	<i>Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)</i>
#9	#7 AND NOT #8
#10	<i>Pt clinical trial</i>
#11	<i>Ex E05.318.760.535\$</i>
#12	<i>Tw clin\$ AND (Tw trial\$ OR Tw ensa\$ OR Tw estud\$ OR Tw experim\$ OR Tw investiga\$)</i>
#13	<i>Tw singl\$ OR Tw simple\$ OR Tw doubl\$ OR Tw doble\$ OR Tw duplo\$ OR Tw trebl\$ OR Tw trip\$</i>
#14	<i>Tw blind\$ OR Tw cego\$ OR Tw ciego\$ OR Tw mask\$ OR Tw mascar\$</i>
#15	#13 AND #14
#16	<i>Mh placebos</i>
#17	<i>Tw placebo\$</i>
#18	<i>Tw random\$ OR Tw randon\$ OR Tw casual\$ OR Tw acaso\$ OR Tw azar OR Tw aleator\$</i>
#19	<i>Mh research design</i>
#20	#10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
#21	<i>Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)</i>
#22	#20 AND NOT #21
#23	#22 AND NOT #9
#24	<i>Ct comparative study</i>
#25	<i>Ex E05.337\$</i>
#26	<i>Mh follow-up studies</i>
#27	<i>Mh prospective studies</i>
#28	<i>Tw control\$ OR Tw prospectiv\$ OR Tw volunt\$ OR Tw volunteer\$</i>
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
#30	<i>Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)</i>
#31	#29 AND NOT #30
#32	#31 AND NOT (#9 OR #23)
#33	#9 OR #23 OR #32
#34	<i>Tw milrinone or Mh milrinone</i>
#35	#33 and #34.

Legenda: *Tw* = Text words, *Mh* = Medical headings, *Ct* = Limits, *Ex* = Explode, *Pt* = Publication type.

A sintaxe foi adaptada para cada base de dados eletrônica consultada.

a) Estratégia para busca na base eletrônica *PUBMED*:

- Condição clínica: *Septic Shock OR Endotoxic Shock OR Toxic Shock*
- Intervenção: *Milrinone OR Milrinone Lactate OR Primacor OR Win-47203 OR Win 47203 OR Win47203 OR Corotrope OR Corotrop OR Pyridinones*
- Tipo de estudo (RCTs): *randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT human [mh])*

b) Estratégia para busca na base eletrônica *LILACS*

- Intervenção: *Milrinona OR Milrinone OR Milrinone Lactate OR Primacor OR Win-47203 OR Win 47203 OR Win47203 OR Corotrope OR Corotrop OR Pyridinones OR Piridinonas.*
- Condição clínica: *Septic Shock OR Endotoxic Shock OR Toxic Shock OR Shock Séptico OR Choque Séptico OR Choque Endotóxico OR Choque Tóxico.*
- Tipo de estudos: *((Pt ENSAIO CONTROLADO ALEATORIO OR Pt ENSAIO CLINICO CONTROLADO OR Mh ENSAIOS CONTROLADOS ALEATORIOS OR Mh DISTRIBUICAO ALEATORIA OR Mh MÉTODO DUPLO-CEGO OR Mh MÉTODO SIMPLES-CEGO) AND NOT (Ct ANIMAIS AND NOT (Ct HUMANO AND Ct ANIMAIS)) OR (Pt ENSAIO CLÍNICO OR Ex E05.318.760.535\$) OR (Tw clin\$ AND (Tw trial\$ OR Tw ensa\$ OR Tw estud\$ OR Tw experim\$ OR Tw investiga\$)) OR ((Tw singl\$ OR Tw simple\$ OR Tw doubl\$ OR Tw doble\$ OR Tw duplo\$ OR Tw trebl\$ OR Tw trip\$) AND (Tw blind\$ OR Tw cego\$ OR Tw ciego\$ OR Tw mask\$ OR Tw mascar\$)) OR Mh PLACEBOS OR Tw placebo\$ OR (Tw random\$ OR Tw randon\$ OR Tw casual\$ OR Tw acaso\$ OR Tw azar OR Tw aleator\$) OR (Mh PROJETOS DE PESQUISA) AND NOT (Ct ANIMAIS AND NOT (Ct HUMANO AND*

Ct ANIMAIS)) OR (Ct ESTUDO COMPARATIVO OR Ex E05.337\$ OR Mh SEGUIMENTOS OR Mh ESTUDOS PROSPECTIVOS OR Tw control\$ OR Tw prospectiv\$ OR Tw volunt\$ OR Tw volunteer\$) AND NOT (Ct ANIMAIS AND NOT (Ct HUMANO AND Ct ANIMAIS))) AND NOT Mh ANIMAIS.

c) Estratégia para busca na base eletrônica *THE COCHRANE LIBRARY*

- Condição clínica + Intervenção: *(Septic Shock OR Endotoxic Shock OR Toxic Shock) AND (Milrinone OR Milrinone Lactate OR Primacor OR Win-47203 OR Win 47203 OR Win47203 OR Corotrope OR Corotrop OR Pyridinones)*

3.6 SELEÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Dois revisores (José Eduardo Carreiro e José Hermênio Cavalcante Lima Filho) avaliaram de modo independente, quais ensaios estavam qualificados para serem incluídos na revisão e aqueles que requeriam mais informações antes que uma decisão definitiva pudesse ser tomada. Utilizou-se para isto, um formulário padronizado (Anexo 1) que permitia analisar: tipo de estudo, tipo de participantes, tipo de intervenções e a geração do sigilo de alocação. Se houvesse incerteza se um ensaio deveria ser incluído, este seria avaliado por um terceiro revisor (Carlos César Cusmanich). A qualidade metodológica de todos os estudos elegíveis identificados foi avaliada por todos os revisores. Esta avaliação incluiu um exame meticuloso dos métodos do ensaio clínico: se aleatório, se duplo-cego e se o número dos pacientes que perderam a continuação ou que foram excluídos do estudo esteve gravado. Foi utilizado o método padrão da Colaboração de Cochrane.

O sigilo de alocação, após uma observação cuidadosa da descrição do processo, determinou a distribuição dos estudos em quatro categorias:

- Categoria A: adequado (aleatorização centralizada por um escritório central ou farmácia; administração seqüencial de pacotes pré-codificados ou numerados aos pacientes selecionados para o estudo; sistema computadorizado disponível em tempo integral à distância; dados gerados por um programa de computador contendo a distribuição codificada; envelopes seriados opacos e numerados;

outras maneiras sugestivas de uma alocação adequada, combinada com a ausência de envolvimento da pessoa responsável pelo sigilo de alocação na sua utilização);

- Categoria B: incerto (o sigilo de alocação não é descrito, mas é mencionado no texto de que o estudo é aleatório);
- Categoria C: claramente inadequado (alternância, números de prontuários, data de nascimento, dias de semana, etc.);
- Categoria D: estudo não aleatório.

Os artigos classificados nas categorias A e B foram os utilizados (coleção de artigos) para a realização da coleta de dados. Os artigos classificados nas categorias C e D foram excluídos por não serem ensaios clínicos aleatorizados.

3.7 COLETA DE DADOS

As avaliações dos revisores não foram mascaradas quanto aos autores ou aos resultados dos estudos. Os dados foram extraídos independentemente pelos dois revisores anteriormente citados e cruzados para verificar a concordância. Os resultados discordantes foram analisados por um terceiro revisor e a decisão deu-se por consenso. Utilizando-se um formulário padronizado (Anexo 2), os seguintes dados foram coletados:

3.7.1 Métodos

- Pergunta da pesquisa;
- Processo da geração da sequência de tratamento;
- Processo de sigilo da alocação;
- Duração do período de seguimento pós-intervenção;
- Avaliação cega dos desfechos clínicos primários;
- Medida dos desfechos clínicos primários;
- Proteção contra contaminação;
- Local do estudo;
- Unidade de aleatorização;

- Cálculo do poder estatístico;
- Representatividade da amostra;
- Avaliação pela escala de qualidade de Jadad (JADAD et al., 1996).

A escala de qualidade descrita por Jadad et al. (Quadro 2) foi desenvolvida através da técnica de consenso de grupo nominal. Uma relação com os itens constantes em várias escalas e listas de critérios de avaliação de ensaios clínicos aleatórios foi construída por um painel multidisciplinar de seis especialistas, que a resumiram em três itens, diretamente relacionado com a redução de tendenciosidade (validade interna). Este instrumento de avaliação da qualidade tem duas opções de resposta: sim ou não.

QUADRO 2 – ITENS DA ESCALA DE QUALIDADE DE JADAD

1.a. O estudo foi descrito como aleatório:

1.b. O método foi adequado?

2.a. O estudo foi descrito como duplo-cego?

2.b. O método foi adequado?

3. Houve descrição das perdas e exclusões?

- Pontuação: cada item (1, 2a e 3a) recebe um ponto para a resposta sim ou zero ponto para a resposta não.

- Um ponto adicional é atribuído se:

no item 1b, o método de geração da seqüência aleatória foi descrito e foi adequado;

no item 2b, se o método de mascaramento duplo-cego foi descrito e foi adequado.

- Um ponto é deduzido se:

na questão 1b, o método de geração da seqüência aleatória foi descrito, mas de maneira inadequada;

na questão 2b, se foi descrito como duplo-cego, mas de maneira inadequada.

Fonte: JADAD et al., 1996

Os critérios descritos por Jadad et al. para a avaliação pela escala de qualidade, e que foram utilizados neste estudo, foram:

- 1) Para a randomização: o método de geração da seqüência aleatória foi considerado apropriado se permitiu a cada participante do estudo ter a mesma chance de receber cada intervenção, e o investigador não pode prever qual seria o próximo tratamento. Métodos de geração da seqüência usando data de aniversário, data de admissão, número de registro no hospital, ou alternância entre os grupos foram considerados inadequados.
- 2) Para o mascaramento duplo-cego: um estudo foi considerado duplo-cego se o termo "duplo-cego" foi usado. O método foi considerado apropriado se tanto o responsável pelo cuidado do paciente como o próprio paciente não tivessem como identificar o tipo de tratamento dado a cada um ou, na ausência desta declaração, se o uso de placebos idênticos ou imitações foram mencionados.
- 3) Para as perdas e exclusões: os participantes que entraram no estudo, mas não completaram o período de observação ou que não foram incluídos na análise deviam ser descritos. O número e as razões para perdas em cada grupo deviam ser declarados. Se não houvesse perdas, isto também deveria ser declarado no artigo. Se não houvesse descrição de perdas, foi atribuído a nota zero a este item.

Um máximo de cinco pontos pôde ser obtido: três pontos para cada sim, um ponto adicional para um método adequado de randomização e um ponto adicional para um método adequado de mascaramento (Quadro 2). Um estudo foi considerado de má qualidade se ele recebeu dois pontos ou menos (JADAD et al., 1996).

3.7.2 Outros Critérios

- a) Participantes: critérios de inclusão; critérios de exclusão; número de participantes; idade; gênero; gravidade da doença; tipo de doença;
- b) Intervenções: administração de milrinona, via de administração, doses, tempo, em pacientes pediátricos com choque séptico
- c) Desfechos: definição dos desfechos primários e secundários de cada grupo e quais as diferenças entre eles;
- d) Notas: aprovação ética; conflito de interesses; fontes de fomento.

3.8 ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

A análise estatística foi realizada utilizando-se o módulo *RevMan Analyses 1.0* do software *Review Manager*[®], versão 4.2 para *Windows*, produzido pela Colaboração Cochrane em 2003 e atualizado em julho de 2005.

Para as variáveis dicotômicas, foi utilizado o método de risco relativo com o intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito fixo).

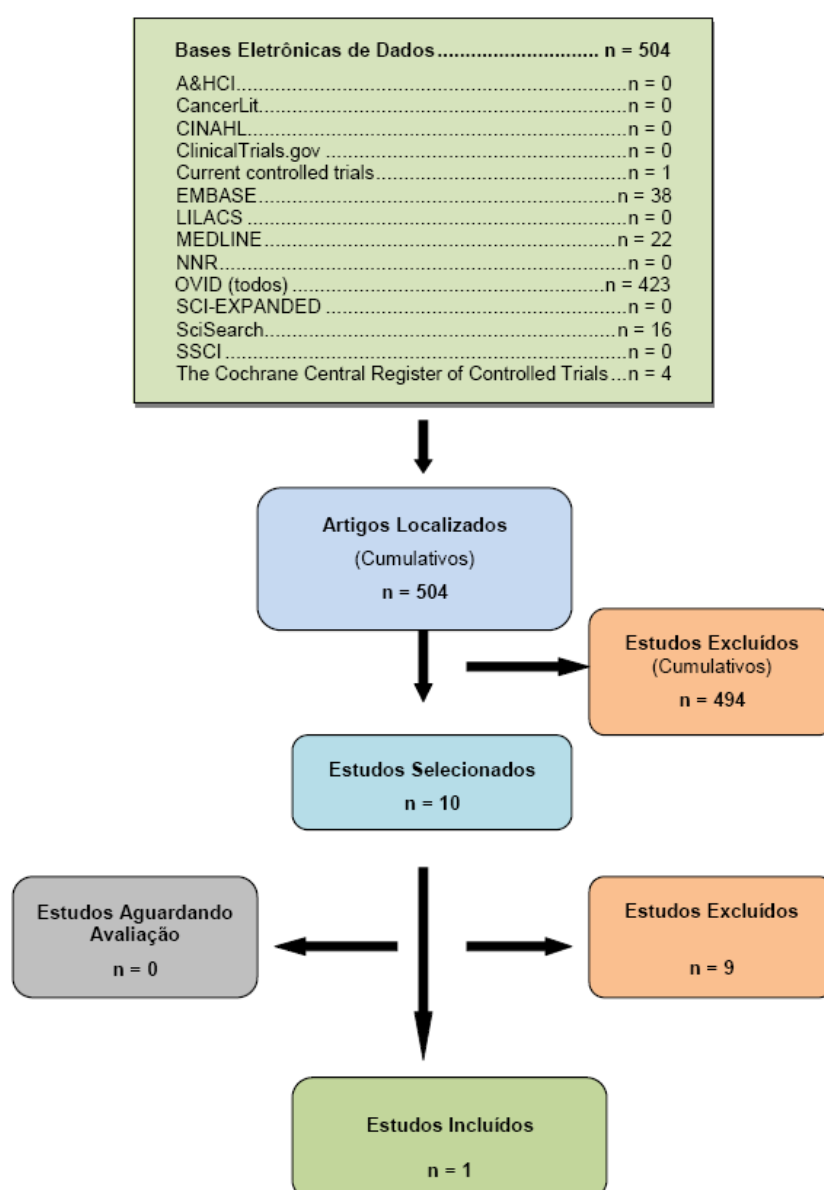
Para as variáveis contínuas, foi calculada a diferença de médias ponderadas (modelo de efeito fixo) com intervalo de confiança de 95%.

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

O número dos estudos identificados em cada fonte de busca eletrônica está descrito na figura 3. A última busca na literatura foi realizada em abril de 2007.

FIGURA 3 – FLUXOGRAMA DA REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA



Nove estudos foram excluídos desta revisão. O quadro 3 identifica estes estudos e mostra as respectivas razões de suas exclusões.

Apenas um estudo, o de Barton et al. (1996), o qual foi encontrado em várias das fontes pesquisadas e descritas na figura 3, foi selecionado e incluído (BARTON et al., 1996) (Tabela 5).

O estudo de Barton et al. (1996) foi publicado em língua inglesa e realizado em Dallas, no Texas, EUA. Eles estudaram 12 pacientes pediátricos com idade entre 6 meses e 18 anos que foram admitidos na UTI pediátrica e que preencheram os critérios diagnósticos de choque séptico, que necessitaram de suporte inotrópico e estavam sendo monitorizados hemodinamicamente através de cateter em artéria pulmonar. A variável primária estudada foram as alterações hemodinâmicas decorrentes do uso endovenoso de lactato de milrinona em pacientes pediátricos com choque séptico não hiperdinâmico. A hipótese testada foi a de que a milrinona administrada por via endovenosa, durante um período de 2 horas, poderia aumentar o índice cardíaco e diminuir o índice de resistência vascular sistêmica em $\geq 20\%$. O estudo durou 10 meses.

QUADRO 3 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

	Identificação do estudo	Razão da exclusão
1	(Carcillo, 2006)	Revisão narrativa.
2	(Carcillo e Fields, 2002)	Revisão narrativa.
3	(Hayashida <i>et al.</i> , 1999)	Cirurgia cardiovascular. Pacientes adultos.
4	(Lindsay <i>et al.</i> , 1998)	Mesmos pacientes do estudo de Barton <i>et al.</i>
5	(Mcnicol <i>et al.</i> , 1999)	Cirurgia cardiovascular. Pacientes adultos.
6	(Melendez e Bachur, 2006)	Revisão narrativa.
7	(Mollhoff <i>et al.</i> , 1999)	Cirurgia cardiovascular. Pacientes adultos.
8	(Ostrea Jr., 2006)	Revisão narrativa. Pacientes recém-nascidos.
9	(Sparrow e Willis, 2004)	Revisão narrativa.

TABELA 5 – CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO INCLUÍDO

Características	Estudo
	Barton et al. (1996)
Duração do seguimento	4 horas
Local	26 leitos pediátricos da UTI do <i>Children's Medical Center. Dallas - USA</i>
	10 leitos pediátricos da UTI de trauma do <i>Parkland Memorial Hospital. Dallas - USA</i>
Participantes	Pacientes pediátricos
Proporção de sexo	8: 4 (masculino: feminino)
Intervenção e posologia	
no grupo experimental	Ataque (50µg/kg) seguido de 2 horas de infusão contínua (0,5 µ/kg/min) de milrinona. Após 2 horas: infusão contínua de milrinona + infusão contínua de S.F. 0,9% por mais 2 horas.
no grupo controle	S.F. 0,9% (ataque + infusão contínua). Após 2 horas: mantido infusão contínua de S.F.0,9% + infusão contínua de milrinona (0,5 µ/kg/min) por mais 2 horas.
Variável primária estudada	Milrinona pode melhorar $\geq 20\%$ o índice cardíaco e o índice de resistência vascular sistêmica.
Tamanho da amostra	12

4.2 QUALIDADE DO ESTUDO INCLUÍDO (VALIDADE INTERNA)

A validade interna do estudo incluído está descrita na tabela 6.

TABELA 6 – VALIDADE INTERNA DO ESTUDO INCLUÍDO

Estudos, ano	Aleatorização			Perdas no seguimento	Escala de qualidade de Jadad
	Seqüência de alocação	Sigilo de alocação	Mascaramento		
Barton et al (1996)	B	B	B	A	3

Legenda: A= descrição adequada, B= não descrita, C= inadequada, D= estudo não aleatório

No estudo de Barton et al. (1996) a distribuição de todos os pacientes para o tratamento foi randomizada. Todos os pacientes que entraram na experimentação foram corretamente esclarecidos e informados sobre o mesmo. O acompanhamento foi completo e nenhum paciente mudou de um grupo de tratamento para outro durante o estudo. Todos os pacientes foram analisados nos grupos que em foram randomizados, embora o projeto do estudo envolvesse um cruzamento intencional dos pacientes. Finalmente, todos os pacientes tratados com milrinona (todos os 12 que receberam a droga) foram comparados aos pacientes placebos “puros”, que eram apenas 6 na primeira fase do estudo. Todos os pacientes, profissionais da saúde e pessoal do estudo foram cegados quanto ao tratamento até o término de do segundo período de 2 horas do estudo, e após isto um farmacêutico, que conhecia os dados referentes aos diferentes tratamentos, informava ao médico atendente qual das infusões eram de milrinona. Os grupos eram similares no início da experimentação. Embora não houvesse nenhuma diferença significativa nos parâmetros hemodinâmicos entre os dois grupos no início do estudo, nenhum dado está disponível para determinar as diferenças na idade, no gênero, no peso, na duração do choque antes da entrada no estudo, na heterogeneidade da doença, no tipo e na duração do suporte inotrópico, ou outras intervenções terapêuticas que podem ter sido feitas. Uma vez que o número de pacientes do estudo era pequeno, uma comparação destes parâmetros ou uma lista sobre em que grupo os pacientes foram randomizados deveria ter sido incluída para determinar se houve alguma diferença entre os grupos antes da entrada do estudo.

4.3 RESULTADOS DOS DESFECHOS ESTUDADOS

Dos 12 pacientes estudados, 6 (grupo experimental) receberam lactato de milrinona endovenosa (dose de ataque seguido de infusão contínua) por 2 horas. Os outros 6 pacientes (grupo controle) receberam inicialmente soro fisiológico a 0,9% endovenoso (dose de ataque, de igual volume ao da milrinona, seguido de infusão contínua também em igual volume ao da milrinona, durante 2 horas.

Após estas 2 horas iniciais os pacientes do grupo recebendo milrinona (grupo experimental) receberam em adição à dose de milrinona que continuou a ser infundida continuamente, uma dose de ataque endovenosa, seguida de infusão

contínua do placebo (soro fisiológico a 0,9%) por mais 2 horas. Os pacientes do grupo controle (recebendo placebo) receberam, em adição a dose de soro fisiológico que continuou a ser infundida continuamente, uma dose de ataque endovenosa, seguida de infusão contínua de milrinona por mais 2 horas.

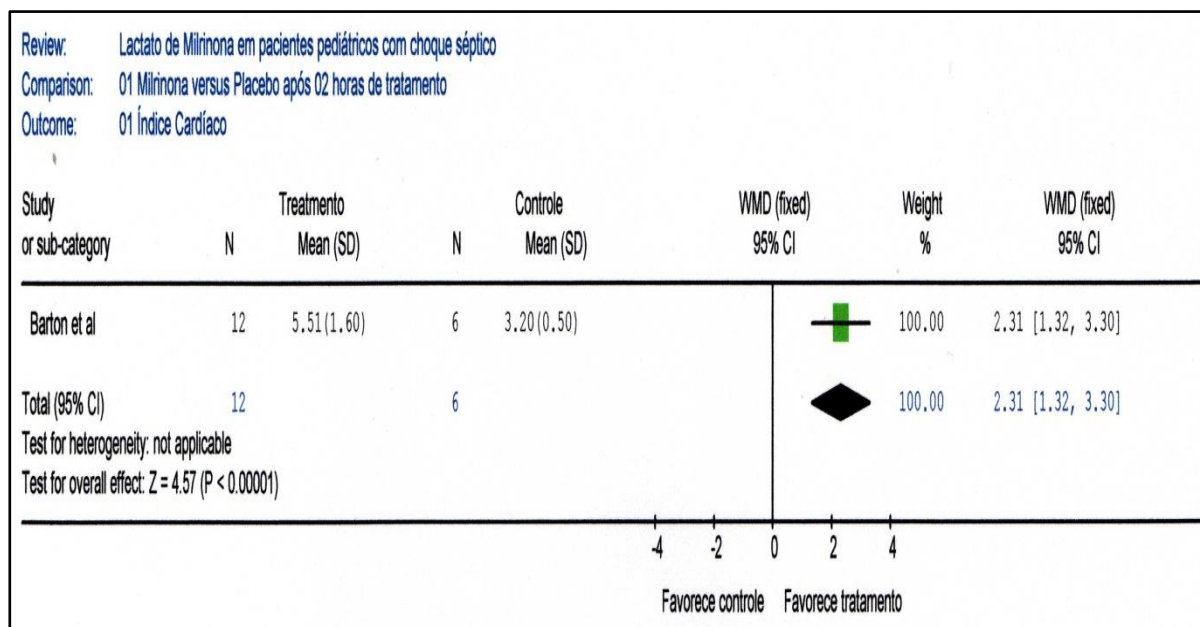
Nenhuma diferença significativa no CI, SVRI, PVRI, SVI, RVSWI, LVSWI, HR, SBP, DBP, MAP, MPAP, PCWP, Qs/ Qt., DO₂, VO₂, ou LVSWI/LVEDVI foi observada durante o período inicial nos pacientes tratados com placebo. Entretanto ocorreram aumentos significativos (> 20%) no CI e diminuições significativas (< 20%) no SVRI nos pacientes tratados com milrinona quando comparados aos pacientes que receberam placebo (Quadros 4 e 5).

Adicionalmente, observam-se diferenças estatísticas significativas no PVRI, no SVI, no RVSWI, no LVSWI, na SBP, na MPAP, na PCWP, e na DO₂ nos pacientes tratados com milrinona quando comparados aos do grupo controle, com diferenças estatísticas significativas no SVI, em Qs/ Qt., e na DO₂ entre os períodos de uso da milrinona quando comparados aos pacientes do grupo controle que receberam somente o placebo no período inicial de 2 horas (Quadros 7 e 8).

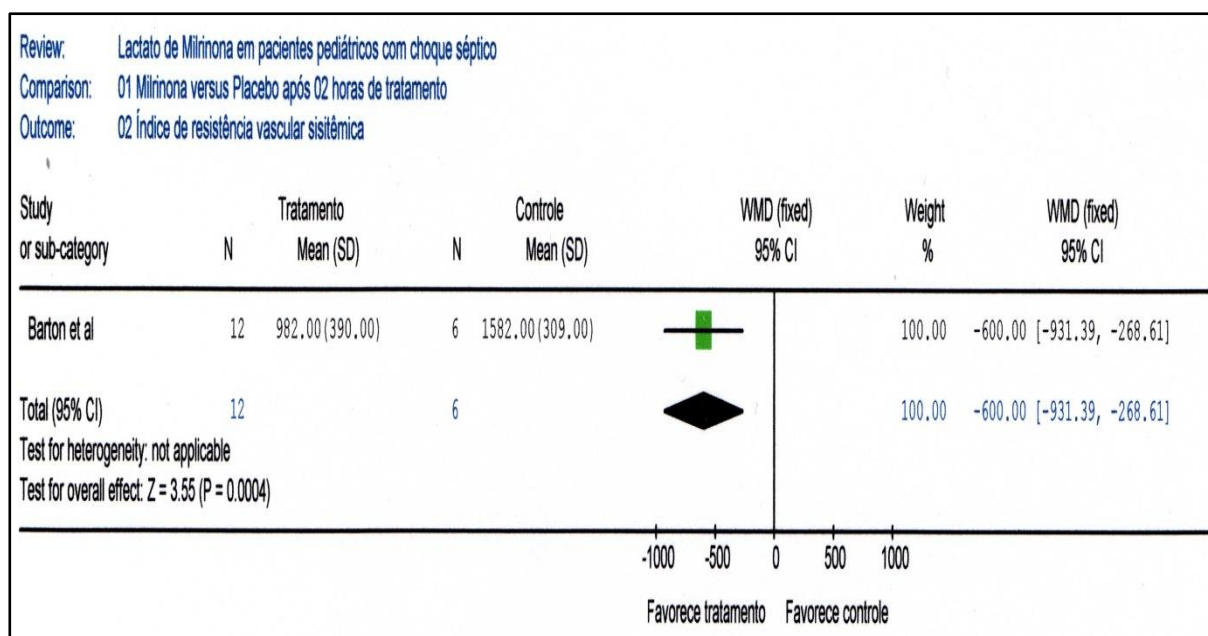
A mortalidade (como variável dicotômica) foi zero (Quadro 6) e não foi observada a ocorrência de efeitos colaterais em nenhum dos dois grupos durante o período do estudo (Quadro 9).

Os Quadros 4, 5, 6, 7, 8 e 9 mostram a análise do estudo de Barton et al. (1996) comparando o uso de milrinona com placebo no tratamento de choque séptico em pacientes pediátricos. Apresentação dos resultados por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico):

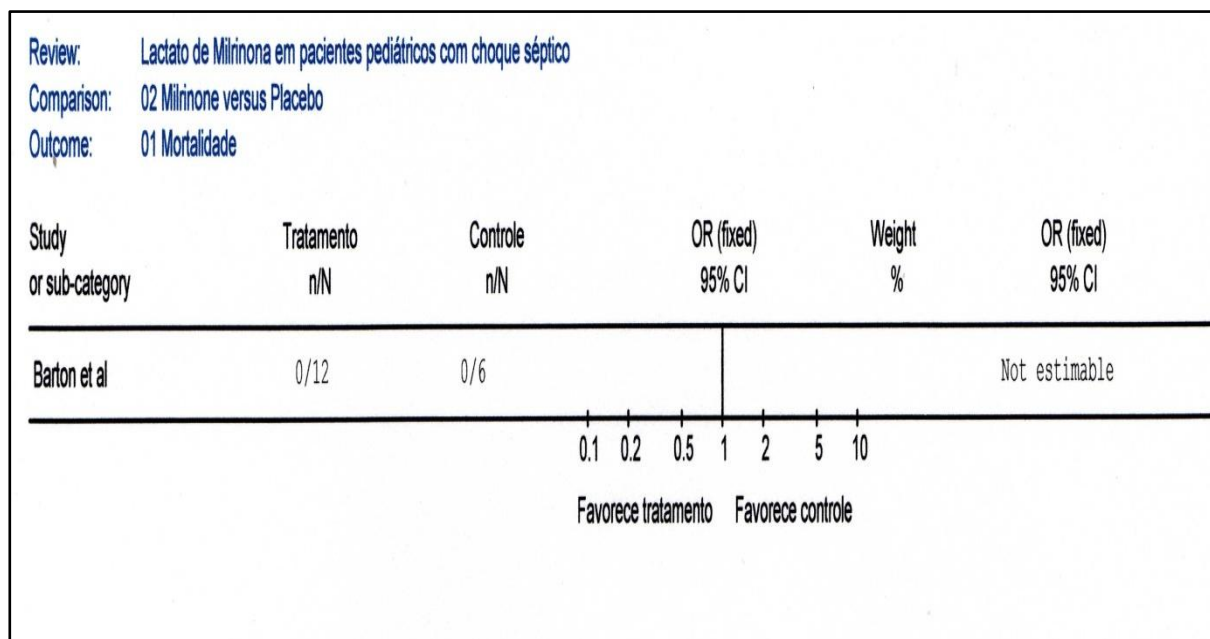
QUADRO 4 – ÍNDICE CARDÍACO



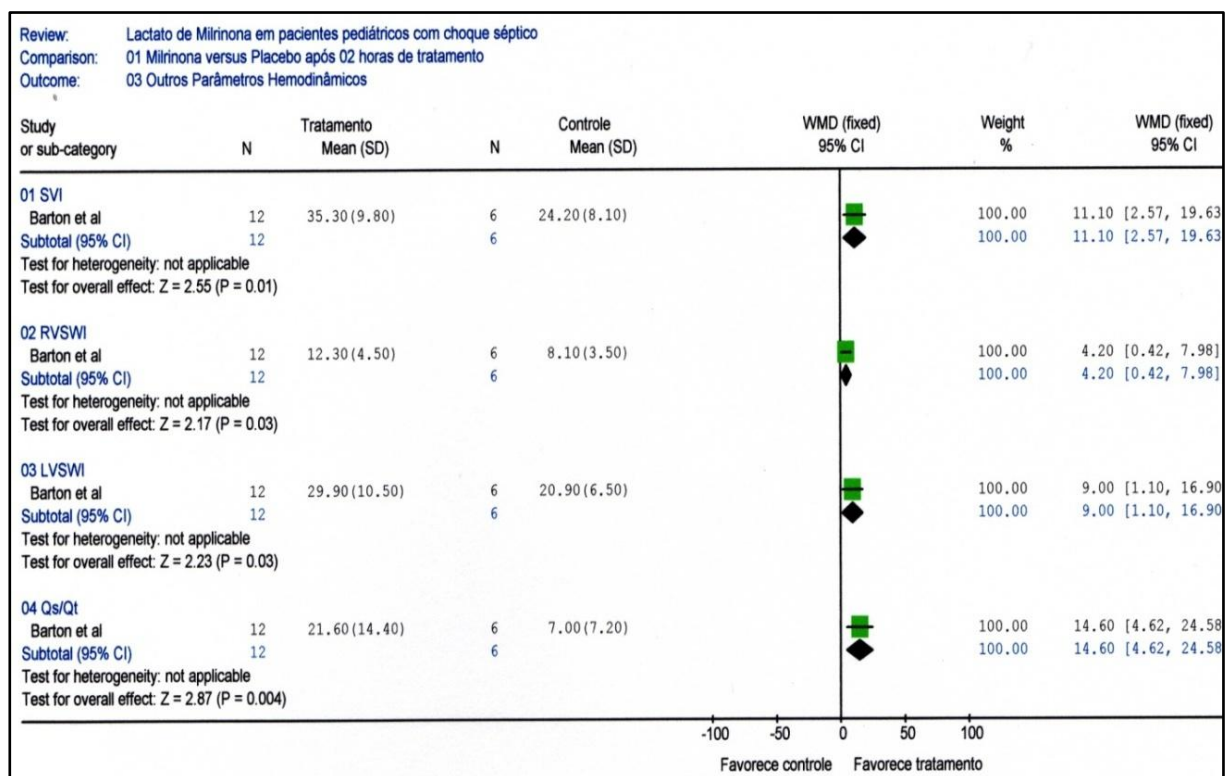
QUADRO 5 – ÍNDICE DE RESISTÊNCIA VASCULAR SISTÊMICA



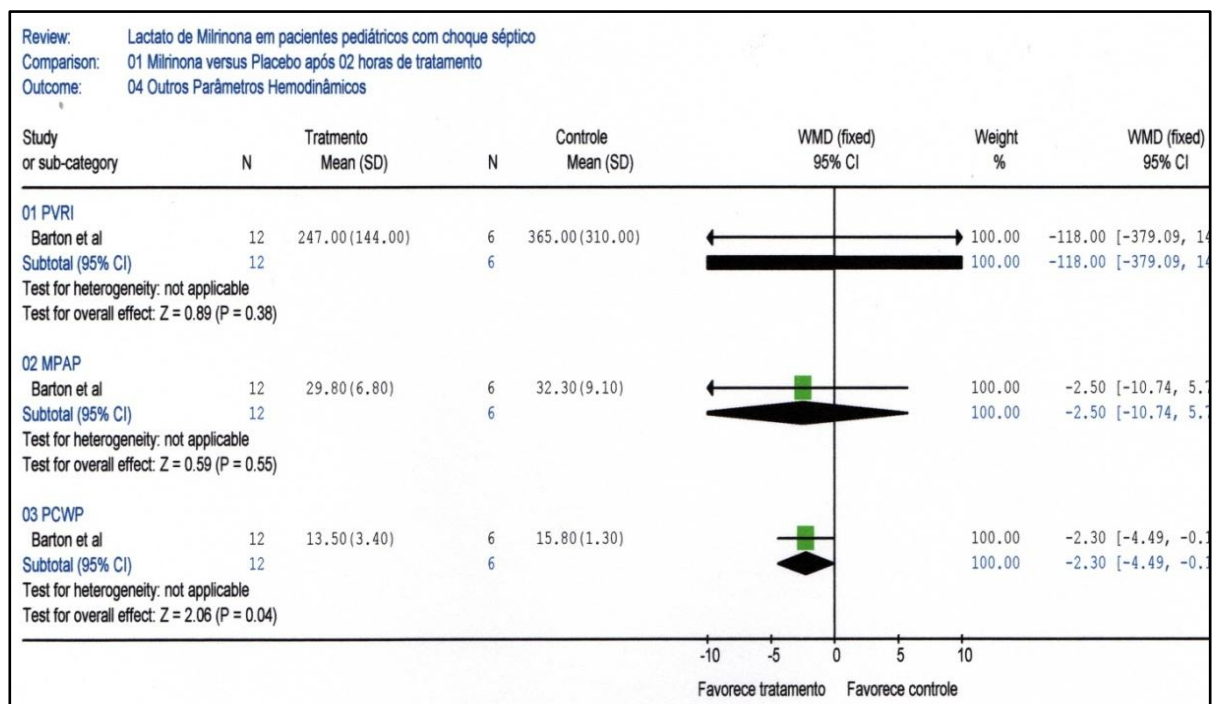
QUADRO 6 - MORTALIDADE



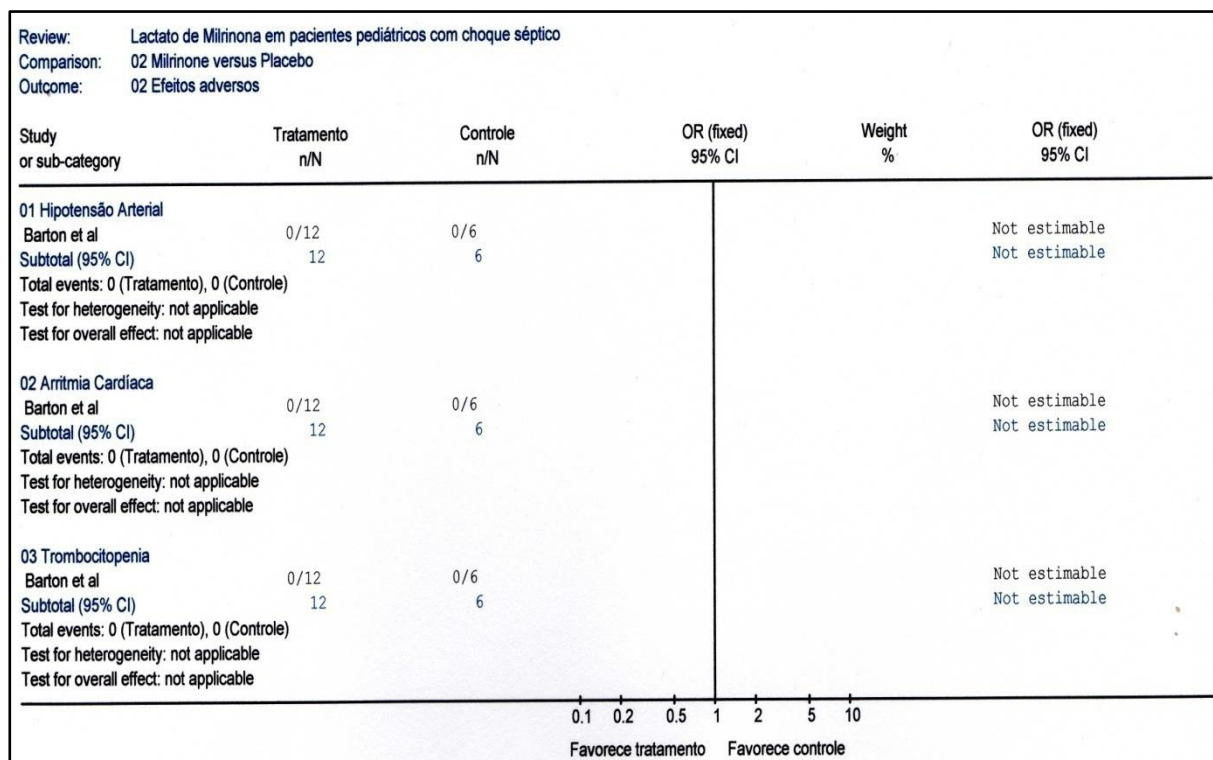
QUADRO 7 - OUTROS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS (a)



QUADRO 8 – OUTROS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS (b)



QUADRO 9 – EFEITOS COLATERAIS



5 DISCUSSÃO

O planejamento de um ensaio clínico para o uso da milrinona em disfunção miocárdica em pacientes pediátricos em choque séptico é dificultado pela pequena utilização desta droga nesta condição clínica e idade, principalmente pela presença de outras drogas tradicionais e efetivas para o tratamento desta condição e pela dificuldade de implementar um grupo controle, devido à necessidade de intervenção terapêutica para os controles. Além disso, a seleção dos desfechos mensurados também apresenta limitações, pois os métodos consagrados para avaliar os mesmos podem ter sua aplicação limitada pela natureza da evolução do choque.

Como costumam ocorrer em metanálises, os resultados do presente estudo dependeram, entre outros fatores, da qualidade dos estudos primários. Desta forma, foram considerados os critérios de avaliação da qualidade metodológica do Manual da Colaboração Cochrane, baseado na relação entre potencial de viés e ocultação de alocação, como um parâmetro fidedigno para extrapolação em relação à qualidade dos estudos a serem incluídos. A escolha por ensaios clínicos duplamente encobertos e aleatórios foi realizada a fim de reduzir o risco de vieses (viés de aferição e viés de seleção, respectivamente), controlando erros sistemáticos. Além disso, vieses de confusão também podem ser controlados por técnicas estatísticas e pela aleatorização. O pequeno número de pacientes incluídos em ensaios clínicos pode gerar falha em prever desfechos. Isto já foi evidenciado no estudo de Barton et al., em 1996, quando foi demonstrado que somente é possível determinar a eficácia de um tratamento através de ensaios clínicos maiores. Uma metanálise, neste caso, deveria reunir um bom número de pacientes para determinar a utilidade da droga específica. Uma revisão sistemática também é indicada neste caso, ou quando estes resultados são discordantes ou não conclusivos. Exceto pela mortalidade, todos os outros parâmetros são difíceis de mensurar, embora dados laboratoriais possam ser extraídos. Sendo assim, múltiplos outros parâmetros foram estudados como o Índice Cardíaco (CI) e o Índice de Resistência Vascular Sistêmica (SRVI).

A principal limitação para a presente revisão foi a escassez de estudos. Somente dois estudos, que preencheram os critérios previamente estabelecidos,

foram selecionados após exaustivas buscas, porém apenas 1 foi incluído, pois o estudo Lindsay et al., em 1998, sem explicitar claramente o fato, deriva do estudo original de Barton et al.. Análise detalhada dos dados demonstrados aponta que os pacientes de ambos os estudos são exatamente os mesmos, sendo, portanto o estudo de Lindsay et al. um estudo secundário ancilar. Assim, o estudo de Lindsay et al. foi excluído da análise pela impossibilidade de separá-lo do estudo original de Barton et al. (BARTON et al., 1996; LINDSAY et al, 1998).

Ensaio clínico cruzados são interessantes para o estudo de grupos homogêneos com este efeito, porém neste tipo de desenho deve-se assumir que o paciente não estaria sob risco, em um segundo período observacional de intervenção terapêutica, quando estivesse sem a infusão intravenosa de milrinona. Sendo assim, o estudo de Barton et al. apresenta os resultados obtidos parcialmente em ensaio clínico cruzado a fim de tornar os resultados de efeito da milrinona mais claros (BARTON et al., 1996).

A milrinona foi avaliada neste ensaio clínico aleatório e, portanto, dele se deriva toda análise de metanálise. No estudo, a milrinona mostrou-se superior ao placebo, porém a significância estatística revelada deriva do momento estudado. Além disso, o valor deste estudo era relativo em função da pequena amostra de pacientes, não desviando o *Odds Ratio* a favor do placebo em algumas análises. Sendo assim, os resultados da metanálise demonstraram que a milrinona é superior ao placebo. A boa resposta sob o índice cardíaco encontrado com a milrinona foi significativa. Porém, parece haver uma tendência a já se observar um melhor índice cardíaco nos pacientes que irão inicialmente usar a droga. Assim, como ocorre com outros ensaios clínicos, mesmo com pacientes inicialmente bem randomizados, pode haver falha ou tendência de uso em um determinado grupo. Contudo, é difícil negar a eficácia da milrinona na melhora do índice cardíaco. Analisando os mecanismos fisiopatológicos descritos para a disfunção miocárdica em choque séptico, a utilização da milrinona, com seu efeito inotrópico e vasodilatador, pode modificar de maneira efetiva o índice cardíaco. Neste estudo o aumento em 54% do índice cardíaco comprova este aspecto. Esta resposta é considerada tão específica, que nos casos onde não ocorrer resposta favorável à droga, o seu uso deve ser questionado.

É bem conhecido que, no choque séptico, o índice cardíaco diminui, em parte pelo aumento do índice de resistência vascular sistêmica (SVRI). O estudo de Barton et al. mostrou uma redução no SVRI com a utilização da milrinona. Novamente, há uma observação que os pacientes inicialmente tratados com a milrinona tendem a apresentar um menor SVRI que o grupo placebo (BARTON et al, 1996). Em decorrência de um maior SVRI no grupo placebo, outros aspectos da fisiopatologia do choque séptico poderiam estar alterados neste grupo. Poderia favorecer ao aumento de *shunts* intrapulmonares com conseqüente hipoxemia, o que não aconteceu.

Os efeitos colaterais conhecidos da milrinona são dose-dependentes, o que muitas vezes compromete o uso da droga, já que a dose tolerada pode não alcançar a dose terapêutica para cada caso. Pacientes mantidos em terapêutica prolongada devem ser cuidadosamente supervisionados pelo risco potencial de edema pulmonar e cerebral, em decorrência do efeito vasodilatador da droga, indicando a necessidade de observação intensiva. Além disso, o uso prolongado desta droga ainda é pouco estudado. Nesta revisão apenas dois estudos apresentaram seguimento durante um curto período de tempo (BARTON et al., 1996; LINDSAY et al., 1998). Apesar da pequena duração do seguimento nestes 2 estudos, esta deve ser valorizada, já que os benefícios de uma droga, quando avaliados por semanas ou meses, devem ser interpretados com cuidado devido à possibilidade de que outros fatores possam comprometer os resultados do estudo. Sendo assim, parece que a condição ideal para o uso e avaliação desta droga seria nas condições descritas, porém esta não representa a situação da maioria dos estudos.

Fica o questionamento de o porquê o uso desta droga, nesta condição, não é amplamente disseminado. Deste fato resultou o impedimento de se realizar uma metanálise mais completa, pelo fato de não ter sido identificado mais de um estudo clínico aleatório e controlado utilizando milrinona nesta condição clínica e nesta faixa etária. Apesar da boa resposta no CI e do SVRI obtida com a utilização da milrinona em disfunção miocárdica em choque séptico (BARTON et al., 1996).

Os autores sugerem que, apesar deste fármaco ser efetivo para o tratamento do choque séptico, deve-se levar em consideração a falta de estudos que avaliam o uso da droga a longo prazo e seus limites para uso como monoterapia. Sugerem que os pacientes com disfunção miocárdica em choque séptico que não

responderam com outras terapias poderiam fazer uma retirada gradual da droga inicialmente utilizada até se conseguir estabelecer uma monoterapia com milrinona.

Inúmeros estudos na literatura mundial mostram a eficácia dos vários vasopressores, mas, a maioria destes estudos não foi projetada para avaliar *endpoints* específicos. Malay et al. avaliaram a utilização de vasopressina contra o placebo em pacientes adultos e em choque séptico. O resultado observado foi uma melhora das variáveis hemodinâmicas com o uso da vasopressina (MALAY et al., 1999). Dunser et al. utilizaram vasopressina e norepinefrina contra norepinefrina em pacientes adultos que estavam em choque com vasodilatação relacionados à cirurgia cardiovascular ou SIRS (DUNSER et al., 2003). As medidas avaliadas, preliminares ao resultado, foram parâmetros hemodinâmicos e de transporte de oxigênio dentro de 48 horas e sobrevivência dentro de 24 horas e de 48 horas. O resultado observado também foi uma melhora das variáveis hemodinâmicas com o uso da vasopressina. Boccarda et al. compararam o uso de terlipressina mais norepinefrina contra a norepinefrina sozinha em hipotensão refratária, decorrente de anestesia geral. Todos os pacientes que receberam terlipressina corrigiram a hipotensão arterial (BOCCARA et al., 2003).

Martin et al. avaliaram o uso de norepinefrina versus dopamina e encontrou-se que a norepinefrina foi mais efetiva que a dopamina para reverter as anormalidades encontradas no choque séptico hiperdinâmico (MARTIN et al., 1993). Marik e Mohedin, em um estudo comparando norepinefrina versus dopamina, em sepse, estabeleceram como *endpoints* preliminares, medidas hemodinâmicas na admissão e após três horas de tratamento. A norepinefrina mostrou ter um efeito hemodinâmico superior ao da dopamina e de ser capaz de melhorar a utilização tecidual esplâncnica de oxigênio (MARIK, MOHEDIN, 1994). Em outro estudo comparativo de norepinefrina versus dopamina, o *endpoint* foi determinar qual a dose necessária dos vasopressores para se obter uma pressão arterial média superior a 70 mmHg. Os pacientes no grupo da norepinefrina receberam também dopamina, em baixas concentrações (2 µg/kg/min), para manter uma melhor perfusão renal. As medidas do resultado foram variáveis hemodinâmicas, de transporte de oxigênio e a sobrevivência (RUOKONEN et al., 1993). Levy et al compararam o uso de norepinefrina mais dobutamina contra o uso isolado de epinefrina, durante 24 horas, no tratamento do choque séptico avaliando medidas

hemodinâmicas. Os *endpoints* clínicos relatados foram oligúria e sobrevivência nas 24 horas (LEVY et al., 1997). Seguin et al., no estudo de norepinefrina e dobutamina contra epinefrina para choque séptico, definiram as variáveis hemodinâmicas sistêmicas e pulmonares e a avaliação do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica, como *endpoints* preliminares. A sobrevivência foi também relatada, mas não à época da avaliação (SEGUIN et al., 2002).

Como podemos observar, a eficácia dos vasopressores em nenhuns destes estudos foi projetada para avaliar *endpoints* específicos como a mortalidade, mas permitiram a avaliação de medidas, tais como variáveis hemodinâmicas. Os detalhes metodológicos não foram satisfatórios em muitos destes estudos. A evidência disponível atual não é suficiente para determinar diretrizes atuais para prática clínica. Ou seja, não se pode afirmar que um vasopressor em particular é superior a outro agente no tratamento do choque séptico.

O presente estudo mostra que a milrinona continua como uma droga pouco utilizada para tratar a disfunção miocárdica em choque séptico na população pediátrica. Dopamina, adrenalina e norepinefrina são recomendadas como fármacos de primeira escolha e indicadas em casos refratários (CARCILLO, FIELDS, 2002). Até o momento não existem estudos aleatórios, duplamente cegos e controlados que fundamentem o uso destes vasopressores nesta condição clínica e população. Sendo assim, essa revisão aponta para a necessidade do desenvolvimento de ensaios clínicos de alta qualidade relativos à eficácia, segurança e tolerabilidade das diversas drogas vasopressoras utilizadas no tratamento da disfunção miocárdica em choque séptico. Além disso, deve-se considerar uma apresentação simplificada dos resultados em dados binários, a fim de facilitar a interpretação destes. Estudos adicionais são necessários para determinar a melhor combinação entre características individuais do paciente (idade, sexo, duração dos sintomas, subtipo clínico) e o melhor tratamento a ser estabelecido. Adicionalmente, a avaliação da eficácia de outras drogas é necessária para o estabelecimento de futuras opções terapêuticas.

6 CONCLUSÕES

Na avaliação da eficácia e a segurança do uso do lactato de milrinona para o tratamento da disfunção cardíaca, em pacientes pediátricos, em choque séptico, não foi possível determinar sua efetividade e segurança devido à ausência de ensaios clínicos que preencham os critérios de inclusão do trabalho.

6.1 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Como mencionado na introdução, o alvo preliminar na gerência do choque deve tratar a causa do choque. A respeito do tratamento com vasopressor, a evidência disponível atual não é útil para informar a prática clínica. Portanto, atualmente, nós simplesmente não sabemos se um vasopressor particular é superior a outros agentes nos estados de choque em situação pediátrica.

6.2 IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA

Espera-se que a revisão incentive a comunidade científica a projetar estudos futuros em uma maneira que os resultados que importam aos pacientes, tais como a sobrevivência, mas também a qualidade de vida a longo prazo, possam ser avaliados. Tais estudos idealmente seriam experimentações grandes, multicêntricas, depois de protocolos simples e pragmáticos do assunto. Tais estudos são necessários também para avaliar se os *endpoints* podem ser usados para previsão dos resultados finais. Desta forma, em luz dos resultados obtidos e no melhor de nosso conhecimento após a revisão, isto não foi avaliado ainda em uma maneira sistemática. As respostas às perguntas do estudo serão encontradas, esperançosamente, nos anos que se seguem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKITA, T. et al. Developmental changes in modulation of calcium currents of rabbit ventricular cells by phosphodiesterase inhibitors. **Circulation**, v.90, n.1, Jul, p.469-78. 1994.

ANDERSON, J. L. et al. Efficacy and safety of sustained (48 hour) intravenous infusions of milrinone in patients with severe congestive heart failure: a multicenter study. **J Am Coll Cardiol**, v.9, n.4, Apr, p.711-22. 1987. Randy S. Wax,

ANGUS, D. C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Crit Care Med**, v.29, n.7, Jul, p.1303-10. 2001.

ATALLAH, N. A. Revisões sistemáticas da literatura e metanálise. **Rev Diagnóstico & Tratamento**, v.2, p.12-5, 1997.

BAILÉN, M. R. Reversible myocardial dysfunction in critically ill, noncardiac patients. A review. **Crit Care Med**, v.30, n. 6, June, p. 1280-90. 2002.

BAILEY, J. M. et al. The pharmacokinetics of milrinone in pediatric patients after cardiac surgery. **Anesthesiology**, v.90, n.4, Apr, p.1012-8. 1999.

BAIM, D. S. Effect of phosphodiesterase inhibition on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow. **Am J Cardiol**, v.63, n.2, Jan 3, p.23A-26A. 1989.

BARTON, P. et al. Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. **Chest**, v.109, n.5, May, p.1302-12. 1996.

BOCCARA, G. et al. Terlipressin versus norepinephrine to correct refractory arterial hypotension after general anesthesia in patients chronically treated with renin-angiotensin system inhibitors. **Anesthesiology**, v.98, n.6, p.1338-44. 2003.

BOCHUD, P. Y.; CALANDRA, T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. **BMJ** v.326, n.7383, Feb 1, p.262-6. 2003.

BOOKER, P. D. Pharmacological support for children with myocardial dysfunction. **Paediatric Anaesthesia**, v.12, p.5-25. 2002.

CARCILLO, J. A. What's new in pediatric intensive care. **Crit Care Med**, v.34, n.9 Supl, Sep, p.S183-90. 2006.

CARCILLO, J. A.; FIELDS, A. I. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. **J Pediatr (Rio J)**, v.78, n.6, Nov-Dec, p.449-66. 2002.

CASEY, L. C.; BALK, R. A.; BONE, R. C. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. **Ann Intern Med**, v.119, n.8, Oct 15, p.771-8. 1993.

CASTRO, A. A.; CLARK, O. A. C.; ATALLAH, A. N. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS). . **São Paulo Med J / Rev Paul Med**, v.115, n.3, p.1423-6. 1997.

_____. Optimal search strategy for LILACS (Update). **São Paulo Med J / Rev Paul Med**, v.117, n.1, p.47-9. 1999.

CASTRO, A.A. et al. **Curso de revisão sistemática e metanálise [Online]**. São Paulo: LED-DIS/UNIFESP; 2002. Disponível em: <<http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise>> Acesso em: 04 de jun. 2007.

CENEVIVA, G. et al. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. **Pediatrics**, v.102, n.2, Aug, p.e19. 1998.

CHANG, A. C. et al. Milrinone: systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. **Crit Care Med**, v.23, n.11, Nov, p.1907-14. 1995.

CLOWES, G. H., VUCINIC Jr., M.; WEIDNER; M. G. Circulatory and metabolic alterations associated with survival or death in peritonitis: clinical analysis of 25 cases. **Ann Surg**, v.163, n.6, Jun, p.866-85. 1966.

COURT, O. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. **Crit Care**, v.6, n.6, Dec, p.500-508. 2002

CUNNION, R. E. et al. The coronary circulation in human septic shock. **Circulation**, v.73, n.4, Apr, p.637-44. 1986.

DE KLEIJN, E. D. de et al. Pathophysiology of meningococcal sepsis in children. **Eur J Pediatr**, v.157, n.11, Nov, p.869-80. 1998.

DHAINAUT, J. F. et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. **Circulation**, v.75, n.3, Mar, p.533-41. 1987.

DICKERSIN, K., SCHERER, R.; LEFEBVRE, C. Identifying relevant studies for systematic reviews. . **BMJ**, v.309, n.6964, p.1286-91. 1994.

DUNSER, M. W. et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. **Circulation**, v.107, n.18, p.2313-9. 2003.

ELLRODT, A. G. et al. Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. **Am Heart J**, v.110, n.2, Aug, p.402-9. 1985.

FERNANDES, C. J.; AKAMINE Jr., N.; KNOBEL, E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. **Intensive Care Med**, v.25, n.10, Oct, p.1165-8. 1999.

GOLDSTEIN, B.; GIROIR, B.; RANDOLPH, A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. **Pediatr Crit Care Med**, v.6, n.1, Jan, p.2-8. 2005.

GRANGER, D. N. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. **Am J Physiol**, v.255, n.6 Pt 2, Dec, p.H1269-75. 1988.

GUIDUGLI, F. **Prevenção e tratamento da leptospirose**: revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados com metanálises. São Paulo, 2000. 87 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

HAYASHIDA, N. et al. Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. **Ann Thorac Surg**, v.68, n.5, p.1661-7. 1999.

HONERJAGER, P.; NAWRATH, H. Pharmacology of bipyridine phosphodiesterase III inhibitors. **Eur J Anaesthesiol Suppl**, v.5, p.7-14. 1992.

JACOBS, R. F. et al. Septic shock in children: bacterial etiologies and temporal relationships. **Pediatr Infect Dis J**, v.9, n.3, Mar, p.196-200. 1990.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? . **Control Clin Trials**, v.17, n.1, p.1-12. 1996.

JAFRI, S. M. et al. Left ventricular diastolic function in sepsis. **Crit Care Med**, v.18, n.7, Jul, p.709-14. 1990.

KNOBEL, E et al. Alterações cardiocirculatórias na sepse. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**, v. 3, n. , p. 389-99.1998.

KUMAR, A. et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. **J Exp Med**, v.183, n.3, Mar 1, p.949-58. 1996.

LEVY, B. et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. **Intensive Care Med**, v.23, n.23, p.3. 1997.

LINDSAY, C. A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. **J Pediatr**, v.132, n.2, Feb, p.329-34. 1998.

MALAY, M. B. et al. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. **J Trauma**, v.47, n.4, Oct, p.699-703; discussion 703-5. 1999.

MARIK, P. E.; MOHEDIN, M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. **Jama**, v.272, n.17, Nov 2, p.1354-7. 1994.

MARTIN, C. et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? **Chest**, v.103, n.6, p.1826-31. 1993.

MARTIN, G. S. et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **N Engl J Med**, v.348, n.16, Apr 17, p.1546-54. 2003.

McNICOL, L. et al. Markers of splanchnic perfusion and intestinal translocation of endotoxins during cardiopulmonary bypass: effects of dopamine and milrinone. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, v.13, n.3, Jun, p.292-8. 1999.

MELENDEZ, E.; BACHUR, R. Advances in the emergency management of pediatric sepsis. **Curr Opin Pediatr**, v.18, n.3, Jun, p.245-253. 2006.

MOLLHOFF, T. et al. Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). **Anesthesiology**, v.90, n.1, Jan, p.72-80. 1999.

MONSALVE, F. et al. Myocardial depression in septic shock caused by meningococcal infection. **Crit Care Med**, v.12, n.12, Dec, p.1021-3. 1984.

OGNIBENE, F. P. et al. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. **Chest**, v.93, n.5, May, p.903-10. 1988.

OSTREA Jr., E. M. et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: pathogenesis, etiology, and management. **Paediatric Drugs**, v.8, n.3, p.179-88. 2006.

PARKER, M. M.; HALZELZET, J. A.; CARCILLO, J. A. Pediatric considerations. **Crit Care Med**, v.32, n.11 Suppl, Nov, p.591-94. 2004.

PARKER, M. M. et al. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. **Chest**, v.97, n.1, Jan, p.126-31. 1990.

_____. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. **Ann Intern Med**, v.100, n.4, Apr, p.483-90. 1984.

_____. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock - heart rate as an early predictor of prognosis. **Critical Care Medicine**, v.15, n.10, p.923-929. 1987.

PARRILLO, J. E. et al. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating

factor that depresses in vitro myocardial cell performance. **J Clin Invest**, v.76, n.4, Oct, p.1539-53. 1985.

PATHAN, N. et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. **Lancet**, v.363, n.9404, Jan 17, p.203-9. 2004.

_____. Characterization of a myocardial depressant factor in meningococcal septicemia. **Crit Care Med**, v.30, n.10, Oct, p.2191-8. 2002.

PIPER, R. D. Myocardial dysfunction in sepsis. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v.25, n.11, Nov, p.951-4. 1998.

POELAERT, J. et al. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. **Intensive Care Med**, v.23, n.5, May, p.553-60. 1997.

PRICE, S. et al. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. **Eur Heart J**, v.20, n.10, May, p.715-24. 1999.

PROULX, F. et al. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. **Chest**, v.109, n.4, Apr, p.1033-7. 1996.

RAMAMOORTHY, C. et al. Pharmacokinetics and side effects of milrinone in infants and children after open heart surgery. **Anesth Analg**, v.86, n.2, Feb, p.283-9. 1998.

REILLY, J. M. et al. A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. **Chest**, v.95, n.5, May, p.1072-80. 1989.

RHODES, A. et al. A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock. **Crit Care Med**, v.27, n.11, Nov, p.2361-6. 1999.

RIERA, R.; ABREU, M. M. de; CICONELLI, R. M. Revisões Sistemáticas e Metanálises na Reumatologia. **Rev Bras Reumatol**, v.46, supl.1, p.8-11. 2006.

RUOKONEN, E. et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. **Crit Care Med**, v.21, n.9, Sep, p.1296-303. 1993.

SCHNEIDER, A. J. et al. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. **Am Heart J**, v.116, n.1 Pt 1, Jul, p.103-12. 1988.

SEGUIN, P. et al. Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. **Clin Pharmacol Ther**, v.71, n.5, May, p.381-8. 2002.

SHIPLEY, J. B. et al. Milrinone: basic and clinical pharmacology and acute and chronic management. **Am J Med Sci**, v.311, n.6, Jun, p.286-91. 1996.

SILVA, E. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Crit Care**, v.8, n.4, Aug, p.R251-60. 2004.

SILVER, P. J. et al. Phosphodiesterase isozyme inhibition, activation of the cAMP system, and positive inotropy mediated by milrinone in isolated guinea pig cardiac muscle. **J Cardiovasc Pharmacol**, v.13, n.4, p.530-40. 1989.

SOLOMON, M. A. et al. Myocardial energy metabolism and morphology in a canine model of sepsis. **Am J Physiol**, v.266, n.2 Pt 2, Feb, p.H757-68. 1994.

SPARROW, A.; WILLIS, F. Management of septic shock in childhood. **Emerg Med Australas**, v.16, n.2, Apr, p.125-34. 2004.

SPIES, C. et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. **Chest**, v.113, n.4, Apr, p.1055-63. 1998.

SUFREDDINI, A. F. et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. **N Engl J Med**, v.321, n.5, Aug 3, p.280-7. 1989.

THIRU, Y. et al. A myocardial cytotoxic process is involved in the cardiac dysfunction of meningococcal septic shock. **Crit Care Med**, v.28, n.8, Aug, p.2979-83. 2000.

VALLET, B. et al. Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: a prospective, multicenter study. **Crit Care Med**, v.21, n.12, Dec, p.1868-75. 1993.

VINCENT, J. L. et al. Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients. Results of a pilot study. **Chest**, v.101, n.3, Mar, p.810-5. 1992.

WATSON, R. S. et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. **Am J Respir Crit Care Med**, v.167, n.5, Mar 1, p.695-701. 2003.

YU, P. et al. Myocardial collagen changes and edema in rats with hyperdynamic sepsis. **Crit Care Med**, v.25, n.4, Apr, p.657-62. 1997.

ANEXOS

ANEXO 1 - FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	50
ANEXO 2 - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS DOS ESTUDOS	51
ANEXO 3 - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS	52
ANEXO 4 - FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS ..	53
ANEXO 5 – CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO INCLUÍDO: BARTON <i>ET AL</i> (1996) .	55

ANEXO 1 - FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

AVALIAÇÃO INICIAL DOS ESTUDOS

Estudo ID: _____ Data: ____ / ____ / ____

Título resumido: _____

Referência(s): _____

Tipos de estudos

O tratamento foi alocado aleatoriamente?

☐

Sim
Não
Indeterminado

Tipos de participantes

Os participantes eram apropriados para a resposta da pergunta da pesquisa?

☐

Sim
Não
Indeterminado

Participantes	Diagnóstico

Tipos de intervenções

A intervenção é claramente definida?

☐

Sim
Não
Indeterminado

Quais são os grupos de comparações?

Grupo Experimental	Grupo Controle

Geração do sigilo da alocação

Categoria	Geração do sigilo da alocação
	Categoria A: significa que o processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um escritório central ou farmácia; administração seqüencial de pacotes pré- codificados ou numerados aos pacientes selecionados para o estudo; sistema computadorizado <i>on-line</i> ; dados gerados por um programa de computador contendo a distribuição codificada; envelopes seriados opacos e numerados; outras maneiras que pareçam oferecer uma alocação adequada, combinadas com o fato de que a pessoa que fez a alocação não esteja envolvida na sua utilização).
	Categoria B: significa que o processo de alocação não é descrito, mas é mencionado no texto de que o estudo é aleatório (lista ou tabelas utilizadas; envelopes, mas não qualificando o seu tipo; uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo).
	Categoria C: significa que o processo de alocação foi inadequadamente relatado (alternância; números de prontuários; datas de nascimento; dias da semana; qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dita).
	Categoria D: significa que o estudo não é aleatório.

ANEXO 2 – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS DOS ESTUDOS**INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

Estudo ID: _____ Data: ____ / ____ / ____

Título resumido: _____

Referência(s): _____

Geração do sigilo da alocação: A: Adequado B: Indeterminado C: Inadequado D: Não utilizado

☐

Títulos do RevMan	Informação a ser coletada
Método	Pergunta da pesquisa: Processo da geração da seqüência de tratamento: Processo de sigilo da alocação: Duração do período de seguimento pós-intervenção: Avaliação cega dos desfechos clínicos primários: Medida dos desfechos clínicos primários: Proteção contra contaminação: Local do estudo: Unidade de aleatorização: Cálculo do poder estatístico: Representatividade da amostra: Avaliação pela escala de Jadad:
Participantes	Critérios de inclusão: Critérios de exclusão: Número de participantes aleatorizados: Idade: Sexo: Gravidade da doença: Tipo de doença:
Intervenções	Tratamento: Droga utilizada: Via de administração: Dose: Posologia: Controle: Placebo: Via de administração: Dose: Posologia: Duração:
Desfechos	Quais são: Lista de todos os desfechos estudados:
Notas	Fontes de investimento: Aprovação ética: Conflito de interesses dos autores:

ANEXO 3 – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS

EXTRAÇÃO DOS DADOS

Estudo ID: _____ Data: ____ / ____ / ____

Título resumido: _____

Referência(s): _____

VARIÁVEIS DICOTÔMICAS

Variável	Tempo (dias)	Grupo experimental		Grupo controle	
		Observados	Total	Observados	Total

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Tempo (dias)	Grupo experimental			Grupo controle		
		N	Média	DP	N	Média	DP

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão.

ANEXO 4 – FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS**

Estudo ID: _____ Data: ____ / ____ / ____

Título resumido: _____

Referência(s): _____

A qualidade do estudo foi avaliada pela observação de uma série de componentes de qualidade. Nós sugerimos a utilização o seguinte protocolo:

- (i) Responder as seguintes questões para cada estudo incluído para a revisão.
- (ii) Se você tiver um co-revisor, faça sua avaliação independentemente, comparando seus achados e chegando a um consenso sobre a qualidade de cada estudo. Relate os resultados de sua avaliação independente na revisão.
- (iii) Contate os autores dos estudos para esclarecimentos se alguma questão for respondida como "Indeterminado(a)".

Viés de performance

Os participantes estavam a par do que estavam recebendo?

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Indeterminado
- ☐ Não utilizado para esta revisão

As pessoas que administraram a intervenção estavam a par do que estavam fornecendo como intervenção?

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Indeterminado
- ☐ Não utilizado para esta revisão

Viés de detecção

As pessoas responsáveis pela medida dos desfechos estavam a par da terapia designada para cada participante?

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Indeterminado
- ☐ Não utilizado para esta revisão

Viés de seguimento

As taxas de seguimento foram similares em ambos os grupos?

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Indeterminado
- ☐ Não utilizado para esta revisão

Houve análise de "intenção de tratamento"?

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Indeterminado
- ☐ Não utilizado para esta revisão

Os seguintes passos estão atualmente sob discussão e não estão embasados em evidências:

- (i) Classifique os estudo de acordo com a seguinte graduação:

A: Baixo risco de viés - Sim como resposta para todas as questões

B: Moderado risco de viés - Não como resposta para uma das questões

C: Alto risco de viés - Não como resposta para duas ou mais questões

- (ii) Considerar a realização de uma análise de sensibilidade para avaliar o efeito ao se incluir ou excluir qualquer estudos classificados como '*B: Moderado risco de viés*' ou '*C: Alto risco de viés*' numa estimativa de efeitos.

ANEXO 5 – CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO INCLUÍDO: Barton *et al* (1996).**Método:**

- a) Objetivo: Determinar os efeitos hemodinâmicos do lactato de milrinona endovenoso em pacientes pediátricos em choque séptico não hiperdinâmico. Testar a hipótese que a infusão de milrinona por via endovenosa poderia aumentar o índice cardíaco $\geq 20\%$ e diminuir o índice de resistência vascular sistêmica em $\geq 20\%$.
- b) Aleatorização: B
- b.1) Processo da geração da seqüência de números: Não descrita.
- b.2) Processo do sigilo da alocação: Não descrito.
- c) Mascaramento: Não descrito. Foi utilizado placebo, mas não há descrição se os frascos de placebo (soro fisiológico 0,9%) e da milrinona eram ou não idênticos.
- d) Exclusão / Perdas: Nenhuma.
- e) Duração do seguimento: 4 horas.
- f) Escala de Jadad: 3 pontos.

Participantes:

- a) Critérios de inclusão: Pacientes pediátricos, com idade entre 5 meses e 18 anos, admitidos na UTI que preencheram os critérios para choque séptico não hiperdinâmico, requerendo suporte inotrópico e com cateter em artéria pulmonar. Os pacientes deveriam preencher pelo menos 4 dados clínicos e 4 fisiológicos dos critérios de Davile *et al* (que são uma adaptação para o paciente pediátrico dos critérios originais de Bone *et al*):

Clínicos:

- cianose periférica
- pele fria, úmida
- enchimento capilar > 3 segundos
- pulsos filiforme
- respiração superficial ou necessidade de ventilação mecânica
- taquicardia (lactentes > 160, crianças > 15)

Fisiológicos:

- Oligúria
- Índice cardíaco normal ou diminuído ($\leq 3,5 - 5,5$ litros/min/m²)
- Índice de resistência vascular sistêmica normal ou diminuído (≥ 800 dynes.s.cm⁵/m²)
- Saturação venosa mista $< 65\%$ ou $> 85\%$
- Acidose metabólica (bicarbonato sérico < 18 mmol/l com ou sem compensação respiratória)
- Pressão venosa central normal ou alta (PVC $\geq 6 - 10$ mmHg)
- Pressão do leito do capilar pulmonar normal ou alta (PCWP $\geq 8 - 12$ mmHg).

b) Critérios para exclusão: Pacientes que preencheram os critérios para choque séptico, requerendo suporte inotrópico e com cateter em artéria pulmonar, mas apresentavam-se em condição hiperdinâmica (índice cardíaco $\geq 5,5$ L/min/m² e índice de resistência vascular sistêmica < 800 dynes.s.cm⁵/m²). Também foram excluídos pacientes em decorrência de serem portadores de cardiopatia congênita, história de arritmia cardíaca ventricular ou supraventricular, história de hiper ou hipotireoidismo, história de púrpura trombocitopênica idiopática ou hiperesplenismo, pressões de enchimento inadequadas, história de insuficiência renal crônica ou creatinina sérica > 2 mg/dl a menos que estivesse recebendo terapia de substituição renal (hemofiltração arteriovenosa contínua, hemofiltração venovenosa contínua), e pacientes que já estavam recebendo outro inibidor da fosfodiesterase (metilxantinas, amrinona).

c) Critérios de diagnóstico: Preencher todos os critérios de SRIS com choque (critérios de Davile *et al* que são uma adaptação para o paciente pediátrico dos critérios originais de Bone *et al*), em qualquer momento de apresentação desde o local inicial do atendimento (departamento de emergência, consultório médico, etc.) até durante o período de internação na UTI.

d) Número de participantes: 12

e) Idade: 9 meses a 15 anos, com média de 5anos e 4 meses e mediana de 2 anos e 6 meses.

f) Sexo: 8 do sexo masculino e 4 do sexo feminino.

g) Duração do estudo: 10 meses (junho/1994 a março/1995).

h) Local do estudo: UTI do Children`s Medical Center e UTI de Trauma do Parkland Memorial Hospital – Dallas, Texas, USA.

Intervenção:

a) Grupo experimental: (n=6), lactato de milrinona endovenosa: dose de ataque (50 µg/kg) seguido de infusão contínua (0,5 µg/kg/min) por 2 horas.

b) Grupo controle: (n=6), soro fisiológico 0,9% endovenoso: dose de ataque (de igual volume ao da milrinona) seguido de infusão contínua (em igual volume ao da milrinona) durante 2 horas. Após estas 2 horas iniciais os pacientes do grupo recebendo milrinona (grupo experimental) receberam, em adição a dose de milrinona que continuou a ser infundida continuamente, uma dose de ataque endovenosa seguida de infusão contínua do placebo (soro fisiológico 0,9%) por mais 2 horas. Os pacientes do grupo controle (recebendo placebo) receberam, em adição a dose de soro fisiológico que continuou a ser infundido continuamente, uma dose de ataque endovenosa seguida de infusão contínua de milrinona por mais 2 horas.

Variáveis estudadas: Parâmetros hemodinâmicos invasivos (CI, SVRI, PCWP, SVI, PVRI, RVSWI, LVSWI, MPAP, SBP, DBP, MAP); gasometria arterial; gasometria de sangue venoso misto (MV O₂); cálculos de transporte de oxigênio (DO₂, VO₂, Q_s/Q_T); ecocardiograma.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

*Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado
em Saúde da Criança e do Adolescente*

Parecer

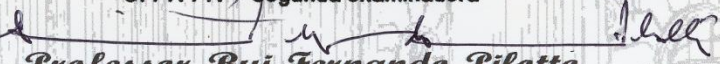
A banca examinadora, instituída pelo colegiado do Programa de Pós-Graduação - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir o Doutorando **José Eduardo Carneiro** em relação ao seu trabalho de Tese intitulado **"Uso de Lactato de Milrinona em Pacientes Pediátricos em Choque Séptico: Revisão Sistemática e Metanálise"** é de parecer favorável à **"Aprovação"** do aluno, habilitando-o ao título de **Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente**, área de concentração em **UTI e Emergências Pediátricas**.

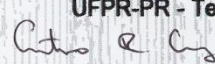
Curitiba, 02 de julho de 2007

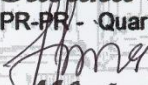

Professor José Hermênio Cavalcante Lima Filho
UFPR - Orientador e Presidente da Banca Examinadora


Professor Eduardo de Almeida Rego Filho
UEL-PR - Primeiro examinador


Professora Eliane Maria Cesário Pereira Maluf
UFPR-PR - Segunda examinadora


Professor Rui Fernando Pilotto
UFPR-PR - Terceiro examinador


Professora Cristina Rodrigues da Cruz
UFPR-PR - Quarta examinadora


Professora Mônica Nunes Lima Cat
Coordenador do Programa de Pós-Graduação - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente